

ACADEMIE DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

ANNEE 1970

1971

THESE

N^o

7

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

HUGON Chantal, Anne-Marie

née le 17 février 1943 à LYON (69)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

PRONOSTIC COMPARE DE LA MALADIE DE KAHLER
EN FONCTION DE SON TRAITEMENT PAR LES AGENTS ALKYLANTS

(A propos de 26 malades traités et de 19 témoins)

Président : Mr. F. DELBARRE, Professeur

ACADEMIE DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

H U G O N Chantal, Anne-Marie

née le 17 février 1943 à LYON (69)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

PRONOSTIC COMPARE DE LA MALADIE DE KAHLER
EN FONCTION DE SON TRAITEMENT PAR LES AGENTS ALKYLANTS
(A propos de 26 malades traités et de 19 témoins)

Président : Mr. F. DELBARRE, Professeur

ACADEMIE DE 1849

FACULTE DE MEDICINE LEIDEN 1849

THESE

ANNEE 1850

PAR

DOCTEUR EN MEDICINE

DE LA FACULTE

DE

LEIDEN
LE 15 JANVIER 1850
A L'EGRANDE BIBLIOTHEQUE
DE LA FACULTE DE MEDICINE

Reçu de la Faculté de Médecine de Leiden



LE 15 JANVIER 1850
A L'EGRANDE BIBLIOTHEQUE
DE LA FACULTE DE MEDICINE
LEIDEN

Reçu de la Faculté de Médecine de Leiden

A la mémoire

de mes grands-parents HUGON-MONIN et PLANSON-LEGER,
de M. LEPAGE, de mes oncles et tantes, de S. HUGON

qui nous ont quittés si prématurément.

A mes parents

à qui je dois tant et auxquels je ne peux offrir en échange que mon affection et ma vénération. Ils ont été et demeurent pour moi l'exemple du courage et de la bonté.

Puissé-je leur ressembler et je m'estimerai comblée.

A ma soeur

qui avec tant de gentillesse et de dévouement a guidé mes études en dépit des fatigues et des tracas de ses occupations quotidiennes.

Je tiens à lui exprimer ici tout mon attachement et lui renouveler mes remerciements émus, en particulier pour l'exécution si minutieuse et talentueuse de l'iconographie de ce présent travail dont le mérite lui revient entièrement,

A mon parrain, à ma marraine

A A. et E. ESPINASSE

A tous les membres de ma famille

en témoignage d'affection

A Pierre

dont l'amitié m'honore tout en étant pour moi une source permanente de joie et d'enrichissement,



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556004_0005

A Monsieur le Professeur Florian DELBARRE

Professeur de clinique de Rhumatologie médicale et sociale

Directeur du centre de recherches sur les maladies ostéo-articulaires
(Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale)

Doyen de la Faculté de Médecine de Cochin-Port-Royal

dont nous avons toujours admiré le prestigieux talent pédagogique.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de
cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre très vive et déférente
gratitude.

A Monsieur le Docteur L. SAPORTA

Chef de clinique-Assistant des Hôpitaux de Paris

qui a bien voulu nous confier ce travail et nous prodiguer son soutien.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J. RONDIER

Chef de clinique-Assistant des Hôpitaux de Paris

qui a accepté avec tant de spontanéité et de gentillesse de nous guider de ses conseils avisés lors de la rédaction de cette thèse.

Nous lui adressons nos remerciements émus et lui exprimons tout notre attachement.

A Monsieur le Docteur J-A. LIEVRE

Médecin des Hôpitaux

Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux

qui nous impressionna tant, dès notre arrivée dans son service, par sa connaissance sans faille des choses de la médecine et par la vélocité de sa pensée. C'est lui qui nous a fait découvrir l'attrait de la pathologie de l'appareil locomoteur, en sachant la rendre captivante mieux que nul autre.

Qu'il nous permette de lui exprimer toute la fierté que nous éprouvons d'avoir été, ne serait-ce qu'un court instant, son élève. Qu'il nous autorise aussi à lui dire combien nous avons été sensible à son affection et à ses encouragements.

I N T R O D U C T I O N

La maladie de Kahler ou myélome plasmocytaire ou plasmocytome est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération (monoclonale) de cellules de la lignée plasmocytaire dans tout le tissu mésenchymateux.

Cette prolifération envahit surtout la moelle des os : le plus souvent en amas multiples criblant le squelette (myélome multiple), assez souvent de façon diffuse (myélomatose décalcifiante diffuse), plus rarement en formant une tumeur localisée (plasmocytome solitaire); mais elle peut envahir aussi certains viscères et divers organes.

Son évolution est toujours mortelle, mais dans des délais extrêmement variables.

Ainsi, malgré l'arsenal thérapeutique dont nous disposons actuellement, aucun des traitements proposés n'est venu empêcher ce cheminement inéluctable vers la mort.

Cependant, depuis quelques années, l'introduction de deux médicaments nouveaux, le cyclophosphamide et le melphalan, crédités d'une action puissante sur le plasmocyte pathologique, a autorisé un nouvel espoir.

En conséquence, dans ce présent travail, nous nous proposons d'étudier leur effet sur la prolongation de la durée de survie, car il s'agit là, dans une maladie inévitablement fatale comme celle-ci, du critère le plus important d'évaluation de l'efficacité ou non d'une chimiothérapie. Pour ce

faire, nous procéderons à une étude comparée du pronostic dans deux lots de malades : l'un de patients témoins et l'autre de patients recevant des agents alkylants (cyclophosphamide ou melphalan).

Dans une première partie, nous dresserons un rapide tableau du myélome et des différents médicaments proposés.

Dans une seconde partie, nous analyserons et commenterons les résultats obtenus chez 45 malades hospitalisés à la Clinique rhumatologique de l'Hôpital Cochin (service du Professeur DELBARRE).

R A P P E L

I) - H I S T O R I Q U E

L'histoire du myélome commença au siècle dernier. En effet, le premier cas connu a été observé en 1845 par MacINTYRE et WATSON chez un homme de 45 ans qui se plaignait de douleurs osseuses et de fatigue. En étudiant les urines du malade, H. BENGE JONES constata que le chauffage y faisait apparaître un précipité, qui se dissolvait à l'ébullition. Le patient fut autopsié par MacINTYRE, qui trouva un squelette très fragile, avec un sternum et des vertèbres que l'on pouvait couper au couteau. L'examen histologique fut fait par DARLYMPHE et cette observation présentée en 1850 sous le nom de "mollities et fragilitas osseum".

En 1873, RUSTITSKY donna la première description de tumeurs multiples du squelette développées aux dépens de la moëlle osseuse et dénomma cette affection "myélome multiple".

En 1889, KAHLER établit le lien entre la protéinurie de Bence Jones et le myélome multiple, et par là même, l'autonomie de la maladie qui portera désormais son nom.

Dix ans plus tard, ELLINGER nota l'hyperprotéïnémie associée et WRIGHT, en 1900, précisa la nature plasmocytaire de la prolifération intra-osseuse existant dans le myélome multiple.

Depuis cette époque, la physionomie exacte de cette affection n'a cessé de se préciser, notamment grâce à l'apparition de techniques nouvelles, telles la radiologie, l'électrophorèse qui a permis de reconnaître l'anomalie fondamentale du myélome, à savoir la présence d'une fraction globulinique en excès dans le plasma, l'immunoélectrophorèse qui a complété la connaissance de la dysglobulinémie.

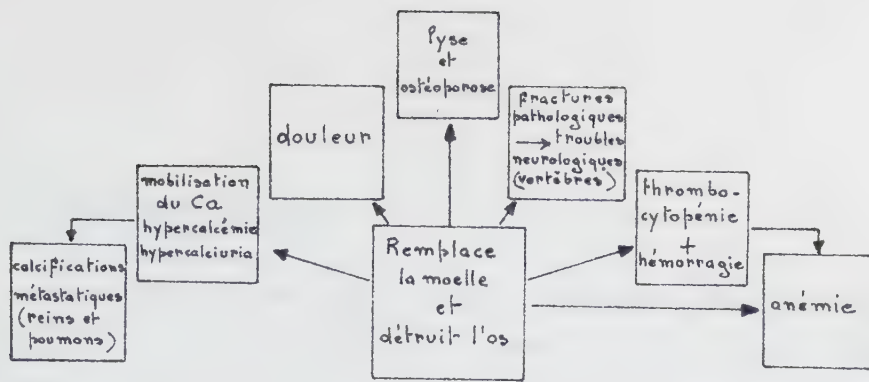
Il résulte, de cette meilleure connaissance du myélome, qu'il ne s'agit pas là d'une maladie rare et les très nombreuses statistiques approchant la centaine de cas publiées depuis le travail de GESCHIKTER (1928), groupant les 425 cas retrouvés dans la littérature antérieure, en font foi.

La fréquence maximum d'apparition se situe entre 45 et 70 ans, avec une prépondérance chez l'homme de l'ordre de cinq cas masculins pour quatre cas féminins.

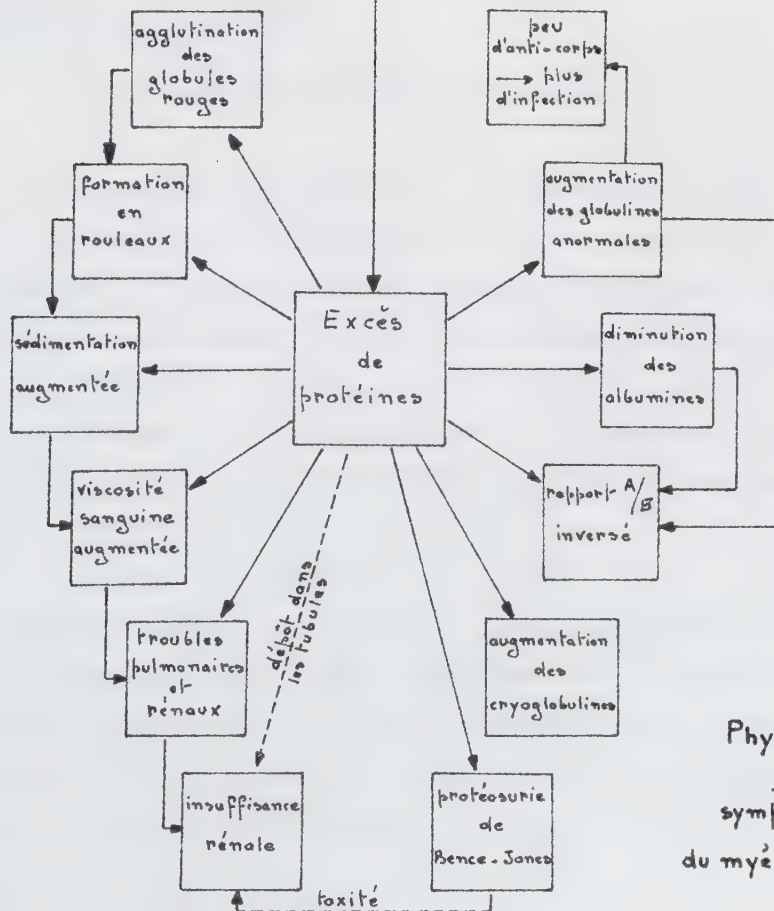
II) - C L I N I Q U E

Nous ne procéderons pas ici à une description détaillée du tableau de la maladie de Kahler, car tel n'est pas le but de notre travail. Nous nous contenterons seulement d'insister sur les points particuliers, qui nous paraissent importants pour la compréhension de cette étude.

Classiquement, le myélome est caractérisé par un triple syndrome clinique, hématologique et biologique. (Voir schéma)



prolifération
plasmocytaire



Physiopathologie
et
symptomatologie
du myélome multiple

1) - SYNDROME CLINIQUE

Signalons d'une part la fréquence des douleurs qui conduisent volontiers le patient chez le rhumatologue et d'autre part leur caractère péjoratif lorsqu'elles sont intenses et diffuses, indices d'une atteinte osseuse étendue. Leur réponse au traitement constitue un critère, bien que mineur, d'efficacité thérapeutique. Il en est de même de la fièvre et de l'amaigrissement. Soulignons également le pourcentage élevé d'atteinte rénale. Celle-ci représente un facteur de gravité, majoré par l'existence d'une protéinurie thermo-soluble et ce d'autant qu'elle est plus abondante. En effet, la précipitation intra-tubulaire des protéines légères provoque la destruction progressive des éléments néphroniques et une sclérose interstitielle péritubulaire. La découverte d'une telle néphropathie myélomateuse est lourde de conséquences, venant réduire les possibilités de traitement.

2) - SYNDROME HEMATOLOGIQUE

Il associe des anomalies de l'hémogramme et surtout de la moelle osseuse.

L'anémie est habituelle, d'intensité variable, de signification fâcheuse lorsqu'elle est prononcée, qu'elle soit seule ou associée à une thrombopénie ou plus rarement à une leuco-neutropénie. Dans une telle éventualité, elle constitue une entrave au traitement, empêchant l'utilisation des doses adéquates.

Rarement des plasmocytes sont retrouvés dans le sang circulant. Ils annoncent alors souvent un stade terminal, ou signalent une diffusion leucémique lorsque leur taux est élevé.

C'est le myélogramme qui révèle, dans la grande majorité des cas, la prolifération plasmocytaire. Celle-ci apparaît :

- soit sous forme d'anomalies qualitatives, suffisantes pour affirmer le diagnostic, même si elles n'intéressent qu'un petit nombre de cellules : plasmocytes anormaux ayant les attributs de la malignité (cellules jeunes, anomalies de taille, anomalies de structure du cytoplasme - vacuoles de Mott,

inclusions diverses - anomalies des noyaux uniques ou multiples monstrueux, images de mitoses pathologiques)

- soit sous forme d'anomalie quantitative seule, le pourcentage élevé suffisant à traduire la nature pathologique.

Il s'y associe habituellement une raréfaction du tissu myéloïde normal.

Pour certains auteurs, l'aspect cytologique aurait une grande importance. Plus les éléments plasmocytaires seraient jeunes et atypiques, plus l'évolution serait rapide. A l'opposé, les formes adultes dureraient plus longtemps.

Les plasmocytes se répartissent de façon hétérogène dans la moelle, d'où la nécessité de répéter quelquefois les ponctions et même de procéder à une biopsie osseuse pour les mettre en évidence, d'où également l'infidélité du pourcentage de plasmocytes, en tant que critère de surveillance d'un myélome.

3) - SYNDROME BIOLOGIQUE

Il traduit une dysprotéïnémie avec souvent protéinurie liée à l'apparition dans le sang d'une globuline anormale sécrétée par les plasmocytes.

La vitesse de sédimentation est souvent très augmentée, dépassant 100 mm dès la première heure.

L'étude des protéines plasmatiques montre une hyperprotidémie fréquente de grande valeur lorsqu'elle dépasse 100 g/l, mais, dans un quart des cas environ, elle est normale ou abaissée.

C'est dire l'intérêt de l'électrophorèse qui met en évidence un constituant anormal habituellement sous l'aspect d'un pic aigu, cette migration en bande étroite traduisant son extrême homogénéité, plus rarement sous forme d'un dôme anormal, soit dans la zone des γ , soit dans celle des β ou plus rarement des α globulines. Par ailleurs, les globulines normales sont diminuées ainsi que les albumines. Soulignons à ce propos que l'électrophorèse paraît être une méthode très utile pour suivre l'évolution du myélome et la réponse au traitement (108, 183).

Le type de paraprotéine est ensuite précisé par l'immunoélectrophorèse :

- il s'agit dans la majorité des cas d'une IgG ou γG , moins souvent d'une IgA ou γA , exceptionnellement d'une IgD. Il n'existe qu'un seul type de paraprotéine chez un même malade, fait en relation avec la prolifération monoclonale. Mais un trait supplémentaire peut apparaître, traduisant la présence de paraprotéine micromoléculaire ou protéine de Bence-Jones (40% des cas environ)

- Dans un quart des cas, l'immunoélectrophorèse ne révèle que la présence de protéine de Bence-Jones seule sous la forme d'un arc se raccordant au trait des γ -globulines ou sous-jacent à lui. Il s'agit alors d'un myélome micromoléculaire. Quand la protéine de Bence-Jones existe dans le sérum, elle est retrouvée généralement dans les urines.

- Enfin dans quelques rares cas, l'immunoélectrophorèse elle-même ne montre rien.

Ce sont alors l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse des urines concentrées, nécessaires dans tous les cas, qui révèlent la présence de protéine de Bence-Jones.

Notons qu'on ne peut retenir de rapports certains entre la durée d'évolution et le type de la paraprotéine.

Aux anomalies des protéines, qui constituent le trait significatif de la maladie, s'associent fréquemment des troubles du métabolisme phospho-calcique. Ils accompagnent le processus de destruction osseuse et sont responsables parfois d'une insuffisance rénale.

4) - EVOLUTION - PRONOSTIC

Ainsi le diagnostic de myélome est-il porté plus ou moins facilement. Il implique alors, en règle générale, un pronostic fatal à brève échéance, la mort survenant habituellement dans un tableau de cachexie progressive, d'infection à répétition, d'insuffisance rénale ou de syndrome hémorragique par pancytopénie parfois thérapeutique.

Dans une étude d'OSGOOD (153) datant de 1960 et portant sur 600 cas de myélome, la durée médiane de survie a été évaluée à 17 mois à partir des premiers symptômes. Elle paraît avoir été augmentée grâce à l'utilisation des agents alcoylants dans le traitement des patients, puisque, dans les nombreuses séries de maladie de Kahler publiées depuis ces dernières années, elle est de l'ordre de 23 mois après le début de la thérapeutique. Ce point particulier faisant l'objet de notre travail, nous nous proposons de l'examiner de manière détaillée dans un chapitre ultérieur.

Notons que des survies prolongées jusqu'à dix ans et même davantage ont été observées dans des cas de myélomes primitivement localisés et à généralisation tardive.

Si, habituellement, la maladie de Kahler a une telle signification péjorative, il importe, en conséquence, de n'en porter le diagnostic qu'à bon escient et par là même de définir les critères minima nécessaires pour parler de myélome. On ne peut l'affirmer que, si, à la découverte d'une immunoglobuline pathologique est associé l'un des symptômes suivants (SELIGMANN) : lésion osseuse sans autre étiologie (lacune, ostéolyse, déminéralisation), plasmocytome extraosseux, plasmocytose médullaire supérieure à 25 ou 30%.

Le myélome reconnu, se pose le problème du traitement.

III) - T H E R A P E U T I Q U E

De nombreuses thérapeutiques ont été apposées à la maladie de Kahler sans toutefois en modifier nettement le cours, sinon dans quelques cas privilégiés, dont le nombre semble croître depuis l'utilisation des agents alcoylants.

Parmi les méthodes de traitement antérieures, certaines sont encore employées et nous insisterons davantage sur celles-ci, car elles ont

au moins le mérite de soulager quelquefois de manière appréciable le patient, de même que certaines médications d'appoint proposées plus récemment.

Successivement, nous envisagerons : la radiothérapie, les isotopes radio-actifs, l'hormonothérapie, la chimiothérapie et enfin les traitements adjuvants.

1) - LA RADIOTHERAPIE

Elle peut être soit locale soit générale.

a) La radiothérapie locale

Les plasmocytes myélomateux y paraissant sensibles, elle a constitué pendant des années le traitement principal de la maladie de Kahler. Actuellement, l'existence d'un foyer plasmocytaire, invalidant par les douleurs qu'il provoque, ou compliqué de fracture, ou encore menaçant par l'extension qu'il prend, en constitue l'indication essentielle.

En cas de plasmocytome solitaire, elle est le complément nécessaire de l'acte chirurgical.

b) La téléradiothérapie

Il s'agit là d'un procédé d'irradiation totale (codifié par MARCHAL et MALLET), qui s'adresse aux formes à lésions osseuses et douleurs très diffuses. Ses effets sont inconstants, de durée limitée, et ses risques non négligeables. Aussi semble-t-elle peu utilisée maintenant.

2) - LES ISOTOPES RADIO-ACTIFS

Ils ne paraissent pas offrir d'avantages réels sur la radiothérapie.

Le phosphore radioactif surtout a été utilisé du fait de son myélotropisme, mais les résultats obtenus ont été dans l'ensemble assez décevants. Ainsi, chez 22 malades traités par HALL et WALKINS, les effets obtenus ont été médiocres.

Plus tard, l'iode radioactif a été préconisé (112) dans le but de réaliser une irradiation totale sans entraîner de destruction des centres hémopoïétiques. Là aussi, les effets observés ne furent pas plus brillants.

3) - L'HORMONOTHERAPIE

qui comprend les hormones sexuelles, les corticoïdes et l'A.C.T.H.

a) Les hormones sexuelles

On a eu l'idée de les employer par analogie avec leur action sur certaines métastases cancéreuses. Il apparaît, à la lumière des observations publiées, qu'elles peuvent présenter un certain intérêt dans les formes douloureuses de par leur action ostéo-anabolisante et qu'elles peuvent également jouer un rôle protecteur vis-à-vis de la moelle osseuse (41).

b) La corticothérapie

Une revue de la littérature, à laquelle procéda LOUIS en 1962 (124), permit de constater que, si l'action de la corticothérapie est inconstante et irrégulière, comme en témoignent les opinions divergentes des divers auteurs, elle est cependant nette et efficace dans un certain nombre de cas (67-129-154-180).

En effet, l'analyse de 93 observations retenues parce que suffisamment détaillées, permit de relever :

- une action favorable sur l'état général et les douleurs dans 45% des cas
- une stabilisation de la prolifération plasmocytaire marquée par :
 - . l'amélioration de l'équilibre protidique dans 40% des cas
 - . la réduction de la calciurie dans 24% des cas
 - . une diminution franche de la plasmocytose médullaire dans 12% des cas.

Il semble que cette efficacité soit liée en partie à l'utilisation de fortes doses (100 à 200 mg de prednisone) et ce, pendant un laps de

temps suffisant.

A la même époque, MASS (133) compara les résultats obtenus par la prednisone (40 mg/J.) et un placebo chez 65 malades. Il nota une augmentation de l'hématocrite et une diminution du taux des globulines de l'ordre de 1,5 g/% chez ceux qui sont sous corticoïde. La durée médiane de survie est identique dans les deux groupes (17 mois).

En 1969, une enquête coopérative d'ALEXANIAN et collaborateurs (10) portant sur 183 cas de myélomes multiples, auxquels différents types de programmes thérapeutiques ont été appliqués, montra des résultats supérieurs tant objectifs que subjectifs chez les malades recevant l'association melphalan-prednisone comparativement à ceux qui ne recevaient que du melphalan. La médiane de survie est d'environ six mois plus longue pour ceux-là que pour celui-ci. Quant aux accidents de la corticothérapie, ils furent moins fréquents avec la prednisone administrée en discontinu qu'avec un traitement continu.

Au total, si l'utilité des corticoïdes est encore très diversement jugée, pour la majorité des auteurs ils n'influencent guère la prolifération myélomateuse et l'évolution de la maladie. Cependant leur action n'est pas négligeable sur certains signes et peut être ainsi fort appréciable en cas d'altération profonde de l'état général, de douleurs osseuses vives, de cytopénie sanguine spontanée ou provoquée par la chimiothérapie, et d'hypercalcémie. En cas d'insuffisance rénale majeure, la corticothérapie est contre-indiquée.

4) - LA CHIMIOTHERAPIE

Elle comprend :

- les dérivés stibiés ou non et l'uréthane, aujourd'hui pratiquement abandonnés

- certains agents alkylants, qui constituent, semble-t-il, l'arme la plus efficace dont nous disposons actuellement pour combattre le myélome.

a) Les dérivés stibiés ou non

Les diamidines furent proposées en 1946 par SNAPPER en raison de ressemblances entre Kala-Azar et myélome, en ce qui concerne les modifications globuliniques.

Ce sont surtout la stilbamidine et la pentamidine (dont la lomidine est le dérivé non stibié) qui furent utilisées. Les effets obtenus ont été essentiellement d'ordre subjectif. Les inconvénients étant nombreux (choc, photosensibilisation, aggravation de l'insuffisance rénale préexistante, anesthésie dissociée dans le territoire du trijumeau, effet hyperglycémiant transitoire ou durable), ces drogues ne sont presque plus employées maintenant.

Il en est de même de l'uréthane.

b) L'uréthane (carbamate d'éthyle)

Il s'agit d'un radiomimétique. Il s'administre per os, soit en solution à 20%, soit sous forme de comprimés dosés à 0,5 et 1 g. La dose quotidienne est de l'ordre de 2 à 3 g.

C'est, semble-t-il, en 1947 que le premier succès remarquable fut publié par ALWALL (11) à propos de deux cas, avec normalisation des signes cliniques et biologiques et survie supérieure à quatre ans.

Un peu plus tard, LOGE et RUNDLES (123) signalèrent aussi des améliorations, bien que moins spectaculaires.

En 1951, LUTTGENS et BAYRD (125) firent état d'une étude portant sur 66 cas. Ils obtinrent :

- une amélioration subjective et incomplète dans 46% des cas
- une amélioration objective dans 21% des cas, portant surtout sur l'anémie et la vitesse de sédimentation.

La durée de survie des malades fut ensuite confrontée à celle d'un groupe témoin traité par la roentgenthérapie, la stilbamidine ou les deux associées. Compte tenu du degré de malignité, la survie après le début du traitement paraît plus longue chez les sujets recevant de l'uréthane.

KENNY et MOLONEY (105), en 1957, rapportèrent 37 cas traités avec un relatif succès par l'uréthane, qu'ils opposèrent aux échecs obtenus

avec l'A.C.T.H. dans 16 cas.

LOUIS (124), en 1962, procèda à une revue de la littérature, retenant 131 observations. Il nota :

- une amélioration subjective dans 40% des cas
- une amélioration objective portant :
 - . dans 30% des cas, sur la réduction partielle des désordres protidi-ques
 - . dans 20% des cas, sur la réparation de l'anémie
 - . dans 6 % des cas, sur la diminution de la plasmocytose médullaire.

Récemment (1966), une étude de HOLLAND et collaborateurs (92), conduite de manière rigoureuse sur 83 malades, montra que l'action de ce produit n'est pas supérieure à celle d'un placebo. La médiane de survie à partir du début du traitement est de l'ordre de 8 mois.

Comme la toxicité de l'uréthane est importante (notamment héma-tologique), il en résulte qu'on tend actuellement à en abandonner l'emploi au profit de certains antimitotiques comme les agents alkylants.

c) Les agents alkylants

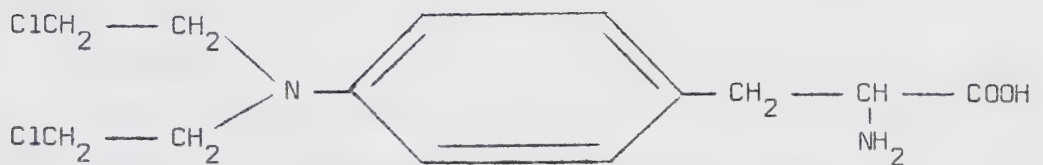
Ils ont été essayés dans le traitement du myélome, mais avec des fortunes diverses.

C'est pourquoi nous ne ferons que citer : la chloréthazine (caryolysine*), l'acide p-(dichloréthylamino)-phénylbutyrique (chloramino-phène*), la triéthylène mélamine (T.E.M.), le triéthylène thiophosphoramide (thiotepa), le diméthane sulfonyl 1,4 oxybutane (Misulban*), qui n'ont obtenu que des résultats médiocres ou nuls, pour insister sur les deux médicaments qui paraissent doués d'une réelle efficacité : le cyclophosphamide (Endoxan*) et le melphalan (Alkeran*).

α) Le melphalan (*Alkeran**)

C'est une moutarde azotée qui a été synthétisée par BERGEL et STOCK en 1953.

Il s'agit du para di(2 chloroéthyl)amino-L-phénylalanine qui correspond à la formule chimique suivante :



La molécule comporte deux parties :

- une partie initiale qui est un acide aminé : la phénylalanine, s'intégrant facilement dans le métabolisme protéique et jouant le rôle de véhicule de la partie terminale

- cette partie terminale, qui est la fraction toxique de la molécule (deux chaînes alcoyles ClCH₂-CH₂). Elle agit au niveau des liaisons hydrogènes qui unissent les hélices d'acide désoxyribonucléique dont elle empêche la duplication.

La sarcolysine est la forme racémique de la molécule.

Le melphalan se présente sous la forme de comprimés dosés à 2 et 5 mg. Les premiers sont les plus employés.

Deux modalités d'utilisation sont proposées (3) : continue et discontinue, mais avec quelques variantes selon les auteurs.

- La première consiste en l'administration de doses fortes pendant un temps court :

Lors de la première cure : 0,25 mg/Kg/J. durant 4 jours (dose totale : 1 mg/Kg) avec contrôle hebdomadaire de la numération formule sanguine.

Les cures suivantes sont répétées à des intervalles de 6 à 8 semaines, et la posologie ajustée en fonction de la dépression médullaire obtenue lors

de la cure précédente. Ainsi la dose totale oscille entre 0,75 et 1,5 mg/Kg.

- La deuxième comporte une posologie faible de façon continue après dose de charge initiale : 0,085 mg/Kg/J. pendant deux à trois semaines. Par la suite, on passe au traitement d'entretien : 0,05 mg/kg/J.

La réponse à la thérapeutique n'est pas immédiate et il faut attendre l'administration de 3 mg/Kg environ, c'est-à-dire plusieurs semaines, avant d'observer les premiers effets objectifs. Ce n'est qu'après 5 mg/Kg environ, c'est-à-dire aux alentours de trois mois, sans amélioration, qu'on pourra conclure à l'échec du traitement et l'arrêter.

En général, celui-ci est bien supporté. En dehors des troubles digestifs (nausées, vomissements), le seul danger réel est représenté par l'hypoplasie médullaire. C'est pourquoi les contrôles hématologiques doivent être stricts et le traitement interrompu si le chiffre des globules blancs chute en-dessous de 2.500 et si celui des plaquettes devient inférieur à $100.000/\text{mm}^3$. Il sera repris dès que possible, mais à dose moindre.

Des précautions doivent être prises si le malade reçoit une radiothérapie ou d'autres agents chimiothérapiques susceptibles de déprimer la moelle.

Si des désordres hématologiques existent avant tout traitement, il faut essayer de les corriger et ensuite d'utiliser des doses initiales plus faibles.

En cas d'insuffisance rénale importante, il faut également réduire les doses, environ de moitié.

La sédation des douleurs et l'amélioration de l'état général sont les effets les plus constants du traitement.

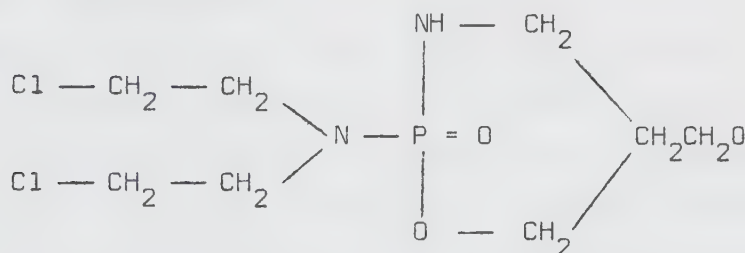
L'action sur les signes objectifs, par contre, est plus variable : réduction incontestable mais assez souvent limitée des taux de protéines sériques et urinaires, ainsi que de la plasmocytose médullaire. L'azotémie et la calcémie peuvent aussi revenir à la normale. L'anémie et l'hémoglobine sont moins fréquemment et moins complètement influencées, mais il faut tenir compte de l'action médullo-dépressive du melphalan. Quant aux lésions osseuses, elles sont exceptionnellement améliorées.

En 1967, de HALLEUX (85), colligeant plusieurs statistiques totalisant 707 cas, trouva : 33% de bons résultats, 23% de moyens et 44% d'échecs. La survie moyenne des patients est allongée, passant de 15 à 38 mois.

Un autre médicament paraît jouir d'une réputation très analogue, le cyclophosphamide (119-168).

β) Le cyclophosphamide (*Endoxan**)

C'est également une moutarde azotée. Il a été synthétisé en 1957 par ARNOLO et BOURSEAUX et correspond à la formule chimique suivante :



Il porte le nom chimique de : N-N bis(β-chloréthyl)N'O-propylène phosphoramide.

Son mode d'action au niveau de la cellule paraît le même que celui du melphalan, le groupement toxique étant identique.

Il se présente en ampoules injectables par voie intraveineuse ou intramusculaire, dosées à 100 et 200 mg, et en comprimés dosés à 50 mg.

Actuellement, il est difficile de dégager des travaux publiés un schéma clair d'utilisation du cyclophosphamide dans le traitement du myélome, car, hors la série de KORST (109) groupant 21 auteurs ayant appliqués les mêmes directives thérapeutiques chez 165 malades, les autres publications ne font état que d'un nombre insuffisant d'observations. La formule la plus

en faveur semble la suivante :

- mode d'administration par voie veineuse d'abord, obligatoirement en milieu médical, à raison de 100 à 200 mg toutes les 24 ou 48 heures, jusqu'à un total de 6 à 8 g.

- puis par voie per orale, en milieu familial, si les contrôles clinique et hématologique peuvent être régulièrement assurés, à raison de 100 mg/J. de façon plus ou moins prolongée, en fonction du résultat et des propres conceptions doctrinales du thérapeute.

L'essai doit être poursuivi durant deux ou trois mois avant d'abandonner le produit.

Les critères de surveillance sont les mêmes que pour le melphalan. Un contrôle hématologique rigoureux est nécessaire, du fait du risque de toxicité médullaire. A noter que ce produit est plus électivement dépresseur des globules blancs et qu'il peut être préféré, à ce titre, au melphalan dans les formes ayant initialement une thrombopénie importante.

Les résultats obtenus paraissent très proches de ceux du melphalan. Ainsi, le groupe d'étude chimiothérapeutique du Middle West aux U.S.A. (109) publia, en 1964, une étude portant sur 165 malades traités pendant plus de deux mois. Elle constata une amélioration subjective dans 23% des cas et objective dans 45% des cas. Il en fut de même en ce qui concerne les durées de survie (32 mois).

Si ces médications semblent d'un réel intérêt, d'autres cependant conservent un rôle d'appoint non négligeable.

5) - LES TRAITEMENTS ADJUVANTS

Ils sont divers et nous les énumérerons :

a) Les transfusions

de sang frais ou de globules déplasmatisés trouvent leur indication en cas d'anémie importante.

b) Les plasmaphérèses

Elles consistent en la soustraction de sang en vue d'extraire le plasma suivi de la réinjection au donneur de ses globules. Elles sont très efficaces en cas de syndrome d'hyperviscosité sérique.

c) Les antibiotiques et les gammaglobulines

d'un intérêt majeur, puisque les malades atteints de myélome sont souvent la proie d'infections, du fait, probablement, du taux abaissé des immunoglobulines normales.

Cependant SALMON et collaborateurs (170), en 1967, publièrent une étude en double aveugle portant sur 41 malades. Certains reçurent un placebo, d'autres furent traités préventivement par des injections de gammaglobulines pendant un minimum de 19 mois. Les auteurs ne constatèrent aucune différence entre les deux lots de patients.

d) Le fluorure de sodium et les sels de calcium

furent proposées, en 1966, par COHEN (58) qui signala que, sous leur influence, il notait une recalcification des lésions osseuses chez 7 de ses 8 malades.

En 1968, CARBONE et collaborateurs (51) employèrent le fluor seul, mais sans résultat significatif.

e) Les mesures orthopédiques

qui trouvent ici souvent leur utilité.

f) Les antalgiques

qui sont largement maniés dans cette affection essentiellement douloureuse.

Ainsi, les moyens thérapeutiques du myélome sont complexes, mais cette richesse apparente cache en fait la faiblesse de nos moyens. En effet, la plupart des traitements proposés restent de second plan, seuls le melphalan et le cyclophosphamide paraissent dotés d'une réelle efficacité. Or celle-ci, quand il s'agit d'une affection maligne à évolution spontanément variable comme c'est le cas ici, s'apprécie surtout sur les courbes de survie. Aussi, allons-nous, dans le chapitre suivant, étudier cet effet.

MATERIEL et METHODES

Notre étude comparative du pronostic de la maladie de Kahler porte sur 45 malades hospitalisés à la Clinique rhumatologique de l'Hôpital Cochin (service du Pr. DELBARRE). Le diagnostic est garanti par la présence d'une paraprotéine sanguine et/ou urinaire, d'une plasmocytose médullaire anormale et d'un syndrome osseux, sauf dans 4 cas où, cependant, la confirmation de myélome a été apportée par la vérification anatomique.

REPARTITION DES MALADES DANS CHAQUE GROUPE

Nos 45 patients se répartissent en deux groupes : l'un de 19 sujets, dits témoins, traités de novembre 1954 à mai 1965, mais n'ayant pas reçu d'agents alkylants, l'autre de 26 malades ayant subi, entre juin 1962 et juillet 1968, un traitement par les agents alkylants d'une durée supérieure ou égale à un mois, sauf dans 2 cas. 15 patients ont reçu du cyclophosphamide et 11 du melphalan.

POSOLOGIE ET DUREE DES TRAITEMENTS (Voir tableaux 1 et 2)

Le cyclophosphamide a été administré par voie veineuse ou orale à la dose moyenne de 44,9 mg/kg, de poids et par mois (12,6 à 78,3 mg). Le traitement a duré en moyenne 533 jours (20 jours à 47 mois). Il a été ininterrompu jusqu'à la fin de la période de surveillance ou jusqu'au décès du malade dans 6 cas. Dans les 9 autres cas, le schéma thérapeutique appliqué a été fonction des contrôles cliniques et hématologiques.

Le melphalan a été donné per os à la dose moyenne de 1,2 mg/Kg de poids et par mois (0,3 à 4 mg) pendant une durée moyenne de 490 jours (1 à 50 mois). Les modalités du traitement ont été variables :

- Dans un premier groupe de 7 cas, c'est la méthode continue préconisée par le "Council on Drugs" (3) qui a été préférée :

- dose d'attaque : 0,085 mg/Kg/jour durant 2 ou 3 semaines sous surveillance hebdomadaire de l'hémogramme.

- dose d'entretien : 0,05 mg/Kg/jour en contrôlant régulièrement la N.F.S. Cependant, dans 1 cas, cette posologie d'entretien fut hebdomadaire.

- Dans un deuxième groupe de 3 cas, c'est la méthode des cures d'attaques fortes et discontinues employée initialement par J. BERNARD, SELIGMANN et DANON (30) qui a été appliquée : 10 mg/jour jusqu'à un total de 1 mg/Kg de poids. Le traitement d'entretien a été de 2 mg chaque jour ou tous les deux jours en fonction de l'état sanguin.

- Dans 1 cas, le malade a reçu des doses élevées pendant un temps prolongé (10 mg/jour durant un mois).

Dans les deux lots de malades recevant du cyclophosphamide ou du melphalan, certains sujets ont bénéficié très temporairement de l'autre drogue. Nous n'avons pas cru devoir les exclure car la durée du traitement a été dans l'ensemble trop brève, en raison de phénomènes d'intolérance, pour avoir une quelconque efficacité.

Dans la série des agents alkylants, la majorité des patients ont également reçu d'autres traitements qui se répartissent comme suit : corticoïdes dans 16 cas, hormonothérapie mâle ou femelle dans 16 cas, radiothérapie locale dans 4 cas, transfusions sanguines dans 13 cas.

Ces thérapeutiques sont d'ailleurs celles qui ont généralement été appliquées, isolées ou associées, à nos 19 malades-témoins, puisque parmi eux : 14 reçurent des corticoïdes, 12, une hormonothérapie mâle ou femelle, 2, de l'uréthane, 1, de la chloréthazine, 3, une radiothérapie locale, 9, des transfusions de sang.

ESTIMATION DES RESULTATS

Le résultat des traitements a été apprécié sur des critères cliniques et biologiques et, pour ce faire, nous nous sommes inspirés de ceux définis par BERGSAGEL en 1962 (24).

Parmi les critères cliniques, nous avons retenu la diminution franche des douleurs, l'arrêt de l'amaigrissement et la reprise de l'activité évaluée selon le barème suivant adopté par le "Eastern Group" : 0 = activité normale; 1 = malade valide, avec quelques difficultés; 2 = malade alité moins de 12 heures sur 24; 3 = malade alité plus de 12 heures sur 24; 4 = malade grabataire.

Parmi les critères biologiques, nous avons étudié :

- la paraprotéine; en raison des fluctuations spontanées, nous n'avons tenu pour nets que les abaisssements supérieurs à 30% du taux initial.

- la plasmocytose médullaire; pour des raisons identiques, tenant aux variations naturelles de la concentration plasmocytaire suivant les territoires ponctionnés, nous n'avons accordé confiance qu'aux diminutions supérieures à 40%.

- le taux de l'hémoglobine; nous n'avons tenu compte que d'un gain d'au moins deux grammes par rapport au taux initial, cela en l'absence de toute transfusion.

- l'amélioration des fonctions rénales appréciées par la clearance de l'urée.

Nous n'avons pas tenu compte de l'évolution des signes radiologiques, trop rarement favorable dans toutes les séries publiées, ni de la vitesse de sédimentation, influencée par de trop nombreux facteurs, ni des valeurs cal-
ciques, la constatation d'une hypercalcémie ayant toujours conduit à une corticothérapie qui fausse l'appréciation des résultats.

DUREE DE SURVIE

Les malades perdus de vue ont été l'objet d'une enquête afin de préciser avec exactitude la date du décès ou de la survie au 1er juillet 1970.

DETAIL DES OBSERVATIONS

Nous avons résumé dans les pages suivantes les observations servant de base à notre étude.

Nos malades-témoins ont été classés de T₁ à T₁₉, ceux traités par le cyclophosphamide de C₁ à C₁₅ et ceux recevant du melphalan de M₁ à M₁₁.

Les principaux examens de laboratoire ont été schématisés pour chaque patient et les abréviations utilisées ont été les suivantes :

- V.S. : vitesse de sédimentation
- N.F.S. : numération formule sanguine
- GR : Globules rouges (M : million)
- GB : Globules blancs
- Hb : Hémoglobine
- Plasm. médul. : plasmocytose médullaire
- PT : protides totaux
- A₇ : sérum albumine
- S₇
- G : sérum globuline
- α : alphaglobuline
- β : bétaglobuline
- γ : gammaglobuline
- C Urée : clearance de l'urée ou coefficient de Van Slyke
(est exprimée soit en ml/mn soit en % de la valeur normale)
- Alb : albuminurie
- PBJ : protéinurie de Bence Jones
- Ca^{émie} : calcémie

Les unités employées sont précisées à chaque fois dans les tableaux.

I) PREMIER GROUPE D'OBSERVATIONS

MALADES TEMOINS

T.1. OBSERVATION N°652

Monsieur ROU... Julien, 61 ans, est hospitalisé dans le Service le 31/8/55 pour un syndrome douloureux thoracique et lombaire apparu depuis le début de l'année et devenant résistant à tout traitement symptomatique. Contrastant avec ces algies intolérables, l'état général est parfaitement conservé. L'examen clinique est assez pauvre (points douloureux seulement à la pression des régions sacrée et fessière gauche), cependant l'étiologie se trouve rapidement précisée par les investigations complémentaires effectuées. En effet, sur les radiographies, on découvre plusieurs lacunes crâniennes, une multitude de géodes sur les vertèbres dorsales et lombaires, sur les côtes, une amputation de la moitié gauche du corps du sacrum et d'une partie de l'aileron sacré. La biologie confirme le diagnostic de myélome (V.S. supérieure à 100 mm à la première heure, plasmocytose médullaire, pic énorme au niveau des γ -globulines à l'électrophorèse, présence d'une albuminurie de Bence Jones) et affirme l'existence d'une atteinte rénale avec azotémie à 0,90 g/l. L'action conjuguée de l'hormonothérapie mâle et de la corticothérapie ne peut endiguer l'évolution défavorable. En effet, l'état général se dégrade rapidement, la chute pondérale est prononcée, les douleurs s'accroissent, nécessitant le recours aux antalgiques majeurs. Un épisode d'infection pulmonaire se déclare et le malade décède le 22/2/56.

EN RESUME, il s'agit d'un myélome γ découvert 8 mois après son début apparent. A l'entrée dans le Service, le taux élevé de l'urée sanguine constitue une note péjorative, que l'évolution se hâte de confirmer.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.		Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE		Urée g/l.	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³		PT g/l	γ %			
31/08/55	126	1,85 M	5.200	38	81	Pic énorme	0,90	+	+
au	146	3,3 M.	8.200		77	Pic important	1,95	+	
22/02/56	97	3,69 M	11.600				0,35	+	

T.2. OBSERVATION N°1248

Madame AUG... Marie, 69 ans, entre dans sa maladie en février 1953 par des troubles polymorphes évoluant par poussées, dominés par une altération de l'état général, une fébricule persistante, des accidents hémorragiques, un syndrome de Raynaud, des troubles sensoriels divers (hypacousie, baisse de l'acuité visuelle).

Lors d'une première hospitalisation, du 19/11/54 au 25/6/55, les examens de laboratoire mettent notamment en évidence une hyperglobulinémie considérable et une cryoglobulinémie à laquelle sont rapportés les signes cliniques. Les radiographies du squelette sont strictement normales.

Le deuxième séjour dans le Service, du 11/1/56 au 11/8/56, est motivé par la constitution brutale d'une surdité bilatérale en un laps de temps de deux heures. Des dorsalgies avec irradiation radiculaire droite et des douleurs de la hanche droite sont également apparues, tandis que l'état général demeure assez satisfaisant sous corticothérapie. La survenue d'épistaxis répétées nécessite quelques transfusions. L'électrophorèse visualise toujours l'existence d'un pic anormal au niveau des γ -globulines, tandis que la moelle retirée par ponction sternale ne contient que 6% de plasmocytes.

La troisième hospitalisation, qui a lieu le 8/9/56 du fait de l'existence de troubles respiratoires et d'un état clinique très médiocre, est de courte durée, puisque le décès de la malade survient le 29/9/56. Le diagnostic de maladie de Kahler est affirmé lors de la vérification anatomique.

EN CONCLUSION, il s'agit d'un myélome γ survenu chez une femme de 69 ans, qui comporte la particularité d'avoir été dominé tout au long de son évolution par des manifestations cliniques variées typiques d'une cryoglobulinémie.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.		Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE				Urée g/l.	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³		PT g/l	S g/l	G g/l	S/G			
19/11/54 au 25/06/55	154	2,1 M.	10.000		115	29	86	0,34	0,35	0	0
11/01/56 au 11/08/56	165	1,9 M.	7.400	6	120				0,45	0	0

T.3. OBSERVATION N°1360

Monsieur FAV... Edmond, 57 ans, se plaint, en février 1955, de dorsalgies irradiant en ceinture, en août de la même année, de douleurs sacrées et coccygiennes, puis en septembre, de douleurs de l'épaule gauche plus ou moins calmées par des antalgiques et des infiltrations locales d'anesthésique.

A l'entrée dans le Service, le 14/10/55, existe une vive sensibilité au palper appuyé de l'hémi-thorax droit, des vertèbres D10, D11, du sacrum et du coccyx. Les radiographies visualisent plusieurs images lytiques sur l'aile iliaque droite, le sacrum, la diaphyse fémorale et le tibia droit, les côtes, le rachis cervical et enfin le crâne. La V.S. est peu accélérée, l'électrophorèse montre une augmentation des α_2 et β globulines et la ponction sternale une plasmocytose médullaire à 23,5%. La moelle osseuse prélevée un peu plus tard au niveau d'une crête tibiale contient, par contre, 68% de plasmocytes. Le bilan rénal est strictement normal. La corticothérapie (30 mg de prednisone par jour) n'empêche pas l'apparition, au début de l'année 56, d'un amaigrissement de 6 Kg, d'une diffusion et accentuation des algies nécessitant bientôt une radiothérapie locale. Une tuméfaction costale droite est découverte. Des complications neurologiques surviennent : paralysies de plusieurs paires crâniennes (VII et VIII gauche, IX, X, XI, XII) dues à une lésion localisée à la base du crâne. Une infection broncho-pulmonaire est rapidement enrayée par une antibiothérapie adéquate. Cependant, une brusque aggravation survient et le malade meurt dans un tableau de coma fébrile le 18/9/56.

AU TOTAL, il s'agit d'un homme de 57 ans, porteur d'un myélome β comportant une atteinte osseuse prononcée et diffuse à l'origine de complications neurologiques successives, apparues au cours de son hospitalisation.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.		Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE				Urée g/l.	C. Urée %	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³		PT g/l	S g/l	G g/l	S/G				
14/10/55	38	4,3 M.	6.800	23,5	75	53	22	2,4	0,45	94	0	0
au	8			68								
18/09/56	148	3,1 M.	7.600						0,40		0	0

T.4. OBSERVATION N°1579

Monsieur BOR... Samuel, 61 ans, est hospitalisé dans le Service le 2/10/56. Le début clinique de sa maladie remonte à plus de trois ans, caractérisé par l'apparition de douleurs des membres supérieurs, qui, progressivement, finissent par entraver énormément son activité professionnelle. Au cours de l'année 55, survient un gonflement des extrémités. Le myélogramme pratiqué à cette occasion dans un hôpital parisien fait porter le diagnostic de maladie de Kahler. Au cours du mois d'août 56, ce sont une poussée d'œdème des membres inférieurs et un épanchement pleural bilatéral qui motivent le séjour à la Clinique rhumatologique. En outre, à l'examen, existent une hépatomégalie modérée, une macroglossie et un sternum très sensible à la percussion. Sur les radiographies, il n'y a aucune image lacunaire, tandis que la biologie montre une plasmocytose médullaire de 39%, une hyperglobulinémie et une P.B.J. Le malade est soumis à une corticothérapie, mais il meurt rapidement le 30/11/56.

EN RESUME, il s'agit d'un myélome γ avec P.B.J. chez un homme de 61 ans, dont le tableau clinique est particulier à plusieurs titres : pas de lésions osseuses visibles sur les clichés, amylose secondaire avec grosse langue amyloïde vérifiée par biopsie et ecchymoses de l'angle interne de l'œil faisant penser à un syndrome de Lubarsch.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.		Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE				Urée g/l.	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³		PT g/l	S g/l	G g/l	S/G		
2/10/56 au 30/11/56	115	3,3 M.	11.400	39	75	25	50	0,50	0,30	+

T.5. OBSERVATION N°2254

Madame AUF... Ernestine est âgée de 66 ans lorsqu'elle est admise dans le Service le 7/6/57 pour un syndrome algique diffus et une altération profonde et progressive de l'état général, qui semblent avoir débuté en septembre 1956. Le sternum est douloureux à la pression, le foie a augmenté de volume. Il existe un épanchement pleural évident, fait d'un liquide séro-fibrineux dans lequel on retrouve de nombreuses cellules d'aspect plasmocytoïde. En outre, l'existence d'une V.S. très accélérée, associée à une plasmocytose sanguine de 6% et médullaire de 17,5%, ainsi qu'à une P.B.J., assure le diagnostic de maladie de Kahler dont, cependant, les radiographies squelettiques ne sont pas caractéristiques. On tente de réparer l'anémie par des transfusions de sang iso-groupe et on met la malade à l'A.C.T.H.-retard tout d'abord, puis à la prednisone à raison de 60 mg/J. Le décès survient brusquement le 6/7/57 dans un contexte fébrile soudain.

EN CONCLUSION, il s'agit, chez une femme de 66 ans, d'un myélome avec P. B.J. isolée, rapidement évolutif. Il existe une atteinte pulmonaire nette, mais, par contre, pas de signes osseux patents.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N. F. S.		Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE PT g/l	Urée g/l.	C. Urée %	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³						
07/06/57	165	1,5 M.	6.600 6 % Plasmocytes	17,5	80	0,45	70	0	+
au 06/07/57		3,3 M.	8.000 2 % Plasmocytes						

T.6. OBSERVATION N°2830

Monsieur ROSS... *Emile*, 57 ans, est apparemment bien portant en mai 1957, lorsqu'on découvre, lors de l'examen systématique annuel, l'existence d'une albuminurie que l'on chiffre à 10 g/l. Le bilan pratiqué alors éclaire mal l'étiologie de cette protéinurie isolée. La fonction rénale paraît strictement normale, de même que la V.S. et l'électrophorèse. Il existe, cependant, une malformation du rein droit que visualise parfaitement l'urographie intra-veineuse. Au début du mois de juillet 57, survient une douleur lombaire basse, qui ne cède qu'incomplètement aux antalgiques et au port d'une ceinture de soutien. Un examen attentif des radiographies du rachis lombaire pratiquées à cette occasion révèle un aspect légèrement irrégulier et suspect des vertèbres D₁₁ et D₁₂. De plus, les explorations biologiques demandées achèvent d'enlever tout caractère bénin à ces manifestations douloureuses car elles dévoilent le caractère thermosoluble de la protéinurie, ainsi qu'une plasmocytose médullaire pathologique et une hypergammaglobulinémie à l'électrophorèse.

Le malade est finalement hospitalisé le 25/11/57. Son état général est bon, ses douleurs modérées. L'épineuse de la vertèbre D₁₁ est légèrement saillante avec sensibilité locale à la pression. Il existe toujours une P.B.J. très importante et une progression de l'étendue des images pathologiques sur les radiographies, à savoir : ostéoporose diffuse du rachis et tassements étagés de D₁₁ à L₃. On tente, alors, de prévenir ces tassements vertébraux en immobilisant le malade dans une coquille plâtrée. Parallèlement, on fait une radiothérapie locale dans un but antalgique et on démarre une corticothérapie (40 mg/J. de prednisone) associée à une hormonothérapie mâle. Cette thérapeutique est bien supportée, apporte une amélioration notable des douleurs et autorise la sortie du malade le 23/12/57.

Ce dernier est ensuite suivi régulièrement en ville. Un essai de traitement par l'uréthane, en janvier 58, se solde rapidement par un échec du fait d'une intolérance digestive prononcée et d'une chute des G.B. à 1.600/mm³. En février, l'intensité des douleurs est telle que le recours aux opiacés devient nécessaire. Pourtant, en avril, une amélioration semble s'amorcer et la courbe pondérale remonte. Cependant, le tronc continue à se tasser et commence à avoir un véritable aspect de corps de violoncelle avec un contact des fausses côtes et des crêtes iliaques. Des infections intestinales surviennent fréquemment, mais dont la thérapeutique reste simple. Le 15 juillet 58, le décès du malade survient brutalement.

EN RESUME, il s'agit d'un homme de 57 ans, atteint d'un γ myélome avec P.B.J. importante, dont il faut noter certains caractères inhabituels, à savoir :

- la découverte fortuite à son début d'une albuminurie isolée
- le caractère normal de la première électrophorèse
- la V.S. à 7 mm à la première heure, alors que les autres signes cliniques et biologiques sont devenus évocateurs de la maladie.

(Voir Tableau)

Tableau de T.6. OBSERVATION N°2830

HOSPITA- LISATION	V.S. mm/1 ^h	N.F.S.		Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée %	PBJ g/l
		GR/mm ³	GB/mm ³		PT g/l	A. %	γ%			
05/57	9	4,2 M.	6.200		N o r m a l e			0,35	85	10
07/57	7			11 (Plasm. anormaux)	57	57	30			9
25/11/57 au 23/12/57	35	3,6 M.	6.400	1	67		Pic modéré	0,30	75	+++
25/04/58	20	4 M.	6.700			35,5	10			4,5

EN RESUME, il s'agit d'un γ myélome chez une femme de 64 ans, dont l'absence de traitement, pendant près de trois ans, n'a pas empêché une évolution relativement longue après le début clinique apparent. Durant ce laps de temps, la fonction rénale est demeurée normale.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.		Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE				Urée g/l.	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³		PT g/l	A g/l	G g/l	A/G			
04/06/57	98	3,7 M.	9.000	26	96	44,4	51,6	0,86	0,40	0	0
au 25/04/58	142	3,7 M.	7.200						0,25	0	0

T.8. OBSERVATION N°3482

Madame POS... Yvonne, 61 ans, se plaint de douleurs localisées à l'humérus droit, en avril 1957. Le 29 mai, à l'occasion d'un traumatisme minime, se produit une solution de continuité au niveau de l'extrémité supérieure de cet os.

Le 17/7/57, la malade est hospitalisée et la fracture rapidement rattachée à une maladie de Kahler dont le syndrome biologique est au complet. Une radiothérapie locale sur l'épaule droite est entreprise le 26/7, tandis que l'on administre de l'uréthane à raison de 2 g/J. par voie générale. Cette première initiative thérapeutique semblant faire preuve de peu d'efficacité, on arrête les séances d'irradiation et on remplace l'uréthane par un dérivé hormonal et de la prednisone (30 mg/J.), avec un effet bien supérieur et plus rapide, puisque les manifestations douloureuses régressent complètement en 3 ou 4 jours. On diminue ensuite la dose de corticoïde quotidienne, 20 mg paraissant suffisants, et on refait une radiothérapie locale. Lorsque la malade quitte le Service le 10/9/57 avec un état général bien meilleur et une indolence complète de son épaule droite, elle présente toujours une V.S. au-dessus de 100 mm à la première heure, des lésions osseuses en extension sur les clichés radiographiques : déminéralisation diffuse de la colonne vertébrale, du bassin, lacunes costales, vaste zone ostéolytique au niveau du tiers supérieur de l'humérus droit avec microgéodes au-dessus jusqu'à la glène scapulaire et au-dessous jusqu'aux deux os de l'avant-bras. On décide de continuer le même traitement.

Le 24/10/57, une réhospitalisation est rendue nécessaire du fait d'une nouvelle poussée très douloureuse exagérée par tout effort de mobilisation. La dose de prednisone est augmentée à 40 mg/J., mais calme à peine les algies. Les images radiologiques se sont, d'autre part, également aggravées. Une infection pulmonaire se déclare et la malade meurt le 3/6/58.

EN CONCLUSION, il s'agit d'un γ myélome avec P.B.J. chez une femme de 61 ans, dont le symptôme révélateur est une fracture pathologique. Un traitement par l'uréthane durant 16 jours d'abord, puis par la prednisone ensuite, permet d'obtenir une rémission clinique de trois mois et une diminution du taux de γ -globuline pathologique, alors que l'effet sur les images radiologiques reste nul.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.		Plasm. médu. %	ELECTROPHORESE				Urée g/l.	C. Urée %	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³		PT g/l	A g/l	G g/l	A/G				
17/07/57 au 10/09/57	143 102	3,1 M. 3,9 M.	5.800 3.000	40			Pic γ net		0,75	46	0	+
24/10/57 au 03/06/58	123 11	3,1 M. 3,9 M.	9.000 6.000		61 61	40 38	21 23	1,9 1,7	0,60		0 0	0 0

T.9. OBSERVATION N°3558

Monsieur BIR... Emile, 52 ans, est hospitalisé le 30/9/58 pour une maladie de Kahler dont le début paraît remonter à 1956, inauguré par une douleur scapulo-thoracique droite et une chute pondérale. Les radiographies du squelette précisent l'étendue des lésions : déminéralisation diffuse du bassin et du rachis avec tassements vertébraux étagés, multiples géodes sur le crâne, les côtes, la scapulo-humérale droite. La corticothérapie entreprise six mois auparavant, à raison de 15 mg/J., n'améliore le malade que momentanément. Elle est poursuivie dans le Service à plus forte dose (60 mg/J.) avec un résultat positif tant sur les manifestations douloureuses que sur l'état général.

La deuxième hospitalisation du 22/12/58 est motivée par une nouvelle poussée évolutive. L'insuffisance rénale demeure préoccupante et l'issue fatale intervient rapidement le 12/1/59.

EN RESUME, il s'agit d'un homme de 52 ans atteint d'un myélome β avec P.B.J. La fonction rénale est très atteinte avec azotémie supérieure à 1 g/l et albuminurie. La corticothérapie instituée est sans grand effet sur les constantes biologiques, mais assure un meilleur confort au patient en soulageant appréciablement ses manifestations douloureuses.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.		Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE				Urée g/l.	C. Urée %	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³		PT g/l	S g/l	G g/l	S/G				
30/09/58 au 22/10/58	158	3,05 M	13.200	69	86		Pic β		1,40	18	2,5	+
					77	35	42	0,83	1,80			
22/12/58 au 12/01/59	145	2,7 M.	17.000						1,25	38	2	+

T.10. OBSERVATION N°3636

Madame AND... Alice, 61 ans, entre dans le Service le 7/1/56 pour des lombalgies apparues un an auparavant à la suite d'une chute et irradiant, depuis environ 8 mois, dans les membres inférieurs, imposant le décubitus. Par ailleurs, elle se plaint également, depuis 4 semaines, d'une douleur sternale d'intensité moyenne, tandis que son état général s'altère progressivement. Le syndrome biologique est évocateur de maladie de Kahler (V.S. supérieure à 100 mm à la première heure, hypergammaglobulinémie très importante, plasmocytose médullaire à 39%), alors que le bilan radiologique ne visualise que deux tassements vertébraux en L2 et L4. La thérapeutique prescrite consiste en la seule prise d'antalgiques.

La malade quitte le Service le 18/2/56 et est suivie ensuite régulièrement en consultation. L'état clinique demeure satisfaisant et les algies minimes. Sur les radiographies, par contre, on constate une extension des lésions osseuses : les tassements vertébraux affectent, en effet, également D8, D9, D12 et le crâne est parsemé de petites lacunes.

Au cours d'un deuxième séjour à la Clinique rhumatologique, du 12/11/56 au 4/2/57, se déclarent deux épisodes d'infection pulmonaire jugulés rapidement par les antibiotiques. Le tableau clinique ne s'étant pas aggravé, on se contente toujours d'un traitement symptomatique.

La troisième hospitalisation est motivée le 13/4/57 par une brusque flambée évolutive. L'asthénie est extrême, les douleurs sont vives. L'atteinte du squelette est généralisée et deux fractures pathologiques surviennent au niveau de l'humérus et du fémur droits. Un épisode d'infection pulmonaire se déclare, qui entraîne une issue fatale le 29/10/57.

EN CONCLUSION, il s'agit d'un γ myélome découvert chez une femme de 61 ans, à l'occasion de manifestations douloureuses osseuses. L'évolution est émaillée à plusieurs reprises d'atteintes pulmonaires, ainsi que de deux fractures spontanées. Jusqu'au décès de la malade, le traitement est toujours demeuré purement symptomatique.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.		Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE				Urée g/l.	C. Urée %	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³		PT g/l	S g/l	G g/l	S/G				
07/01/56 au 18/02/56	145	3,5 M.	6.000	39	125	31	94	0,33	0,35		0	0
12/11/56 au 04/02/57	137	2,9 M.	4.000						0,35	38	0	0
13/04/57 au 29/10/57	135	3,9 M.	3.800						0,25	65	0	0

T.11. OBSERVATION N°4134

Monsieur ALI... Henri, âgé de 70 ans, est atteint d'une maladie de Kahler dont le diagnostic est porté en juillet 55 sur le vu des examens biologiques, notamment : 33% de plasmocytes à la ponction sternale, pic γ anormal à l'électrophorèse. Le début des troubles semble remonter à l'année précédente, consistant essentiellement en douleurs thoraciques. Une corticothérapie est mise en route, qui a peu d'effet sur les douleurs et n'empêche nullement l'extension des lésions osseuses : augmentation de l'aire de déminéralisation qui intéresse tout le rachis dorsal, tassement des vertèbres D11 et D12.

Le malade est hospitalisé dans le Service le 28/2/59, car il présente un état de désorientation temporo-spatiale et des troubles de la conscience. Les examens de laboratoire pratiqués révèlent alors une hypercalcémie à 170 mg/l. Sous corticoïdes, ce chiffre s'abaisse progressivement jusqu'à 118 mg/l. Le taux de l'urée sanguine s'améliore également et redevient normal, de même que la V.S. Les douleurs régressent et la fracture pathologique survenue au niveau de la diaphyse humérale gauche est en bonne voie de consolidation. Cependant, un épisode d'infection pulmonaire survient, qui emporte le malade le 27/5/59.

AU TOTAL, il s'agit d'un γ myélome survenant chez un homme de 70 ans, particulier par l'existence de troubles du métabolisme phospho-calciq.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^h	N.F.S.		Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE		Urée g/l.	Alb. g/24H	PBJ	Caémie mg/l
		GR/mm ³	GB/mm ³		PT g/l	G.				
28/02/59 au 27/05/59	63	4,9 M.	12.600	33	78,5	Pic γ	0,70	+	0	170

T.12. OBSERVATION N°4146

Madame MIC... Blanche, 56 ans, se plaint, en juillet 58, de douleurs hémi-thoraciques droites, gênant la respiration, et s'exagérant lors de la toux. En septembre 58, la symptomatologie s'aggrave du fait d'une diffusion des algies à l'ensemble de la colonne vertébrale et d'une altération de l'état général. Un bilan complet radiologique et biologique est pratiqué, qui permet d'affirmer le diagnostic de maladie de Kahler. En effet, la V.S. est très accélérée, les protides totaux s'élèvent à 108 g/l avec pic γ à 40,6%, la plasmocytose médullaire est de 40%. Sur les clichés d'os, le crâne est le siège de nombreuses lacunes à l'emporte-pièce, plusieurs côtes sont fracturées, le rachis lombaire est ostéoporotique, de même que les ailes iliaques du bassin, les fémurs comportent des microgéodes et il existe une solution de continuité au niveau de la branche gauche du pubis. Une amélioration tant clinique que biologique s'amorce sous corticothérapie et hormonothérapie mâle. L'apparition de troubles psychiques motive une hospitalisation le 8/12/58. Ils régressent en l'espace d'une semaine. Les douleurs osseuses demeurent minimes, et le même traitement est poursuivi. En janvier 59, survient une fracture pathologique de l'omoplate droite, puis en février une tuméfaction sternale importante, très sensible. Le 7/4/59, on constate une calcémie à 130 mg/l. Lorsque la malade quitte le Service le 29/5/59, son état général est assez satisfaisant, elle ne souffre pratiquement plus. Cependant, les contrôles radiologiques montrent une énorme extension du processus Kahlérien, surtout sur le bassin.

Une infection pulmonaire exige une seconde hospitalisation le 22/8/59, mais le décès survient dès le lendemain.

EN RESUME, il s'agit d'un γ myélome chez une femme de 56 ans, avec lésions osseuses multiples, atteinte cérébro-méningée avec troubles psychiques et troubles du métabolisme phosphocalcique.

HOSPITA- LISATION	V.S. mm/1 ^è H	N.F.S.		Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée %	Alb. g/l.	PBJ	Ca émie mg/l
		GR/mm ³	GB/mm ³		PT g/l	A%	γ %					
09/58	138	2,6 M.	5.840	40	108	47	40,6	0,30		0,9	0	
14/11/58	35	4,1 M.	12.000					0,20				
08/12/58 au 29/05/59	156 82	3,2 M. 4,2 M.	14.800 14.200		126 92			0,80 0,85		1	0	130

T.13. OBSERVATION N°4181

Madame BOU... Madeleine, 44 ans, présente, début mars 59, des douleurs intercostales, puis vers le 15, une douleur de la hanche gauche, de caractère mécanique, engendrant une boiterie. Des radiographies de l'articulation montrent une vaste géode destructrice, à contours flous, de la région sus-cotyloïdienne gauche, tandis que le reste du squelette semble normal. La V.S. est supérieure à 100 mm à la première heure, la ponction sternale ramène une moelle contenant un pourcentage élevé de plasmocytes, et l'électrophorèse visualise un pic β important. Le diagnostic de myélome, affirmé sur cet ensemble de signes, est ensuite confirmé par biopsie.

La malade est admise dans le Service le 12/6/59, et une radiothérapie locale commencée. De nouveaux clichés sont pratiqués, qui révèlent alors l'apparition de lacunes crâniennes. Une corticothérapie est, en conséquence, jugée opportune (20 mg/J. de prednisone).

Ultérieurement, la patiente est suivie régulièrement en consultation. Des douleurs des épaules et du sternum apparaissent, ainsi qu'une tuméfaction costale, puis crânienne, qui nécessitent quelques séances d'irradiation. Fin juin 60, on constate l'existence d'une exophtalmie que l'on attribue à un plasmocytome rétro-orbitaire. Une radiothérapie locale est à nouveau nécessaire et en permet la régression. En août 60, les lésions osseuses se sont étendues, touchant également l'humérus gauche et les deux fémurs. Le mois suivant, l'humérus, puis le radius et le cubitus gauches deviennent le siège de fractures.

L'état général se dégrade et une seconde hospitalisation a lieu le 28/9/60. Des douleurs lombaires apparaissent, qui deviennent rapidement intolérables. On constate, d'autre part, une modification de la voix, que l'on attribue à une infiltration laryngée et rétroglottique. Le 20/12/60, se constitue une solution de continuité au niveau du fémur gauche. Finalement, fin janvier 61, la malade présente une dyspnée laryngée et le décès survient le 18/2/61 dans un tableau de coma fébrile.

EN RESUME, il s'agit d'un β myélome débutant chez une femme de 44 ans par une localisation osseuse unique à la hanche gauche. La diffusion à tout le squelette ne tarde pas à se produire, se traduisant par l'apparition de multiples tuméfactions osseuses et épisodes fracturaires. Une tumeur pharyngolaryngée est finalement responsable de la mort, du fait des troubles respiratoires qu'elle engendre.

(Voir Tableau)

Tableau de T.13. OBSERVATION N°4181

HOSPITA- LISATION	V.S. mm/1 ^è H	N.F.S.		Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE				Urée g/l.	C. Urée %	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³		PT g/l	S g/l	G g/l	S/G				
05/59	130	3,07 M	3.800	18	84		Pic β		0,35		0	0
12/06/59 au 04/07/59	130	3,1 M.	7.600				Pic β		0,30	130		
28/09/60 au 18/02/61	137	2,8 M.	4.800		100	41,5	58,5	0,7	0,60	112	0,75	0

T.14. OBSERVATION N°4735

Monsieur LAB... Roger, 54 ans, se plaint, depuis trois ans, d'algies intercostales dont le traitement est toujours resté purement symptomatique. Le diagnostic de maladie de Kahler n'est porté que quelques mois avant l'hospitalisation.

Lorsque le patient entre dans le Service le 19/2/60, le tableau clinique est devenu typique : douleurs costales et vertébrales vives, amaigrissement important de l'ordre de 20 Kg, asthénie prononcée. Les bilans radiologique et biologique sont également très démonstratifs. En effet, le squelette est littéralement criblé de lacunes et l'on note même la présence de cellules souches dans le sang. De plus, l'atteinte rénale est majeure avec albuminurie, azotémie supérieure à 2 g/l. Une tentative de traitement est faite, à savoir une hormonothérapie androgénique massive, mais elle ne peut empêcher l'exitus (12/3/60).

EN CONCLUSION, il s'agit d'un homme de 54 ans atteint d'un myélome γ avec P.B.J. La maladie évolue durant trois ans après les premières manifestations cliniques, bien que non traitée. L'insuffisance rénale en détermine l'issue fatale.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^è H	N.F.S.			Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A.%	γ %			
19/02/60 au 12/03/60	80	1,8 M.	6.800	38	60	86	61	24	2,4	2	+

T.15. OBSERVATION N°6152

Monsieur GOU... Louis, 49 ans, présente depuis janvier 1961 une asthénie progressive associée à des troubles digestifs. En mai, des douleurs diffuses, dorsales et lombaires surtout, complètent la symptomatologie. L'amaigrissement se chiffre à 7 Kg.

Le malade est hospitalisé le 27/9/61. L'examen clinique ne retrouve qu'une sensibilité vive à la pression des crêtes iliaques et des dernières côtes. Cependant, le diagnostic de maladie de Kahler est porté sans difficulté grâce aux examens complémentaires. En effet, il existe un pic anormal au niveau des gammaglobulines à l'électrophorèse et la plasmocytose médullaire s'élève à 61%. On note également une calcémie à 114 mg/l. Sur les radiographies du squelette figurent des lacunes crâniennes et fémorales à l'emporte-pièce, ainsi que de multiples effondrements vertébraux. La fonction rénale est nettement perturbée et l'azotémie élevée, rendue responsable des troubles psychiques observés. Les corticoïdes et l'hormonothérapie mâle n'empêchent pas l'état général de continuer à s'altérer et, lorsque le malade quitte le Service le 17/12/61, une évolution fâcheuse assez proche semble inévitable.

EN RESUME, il s'agit d'un myélome γ survenant chez un homme âgé de 49 ans et dont l'évolution paraît être rapidement péjorative moins d'un an après l'apparition des premiers symptômes révélateurs. L'atteinte rénale est prononcée et le métabolisme phospho-calcique perturbé.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^è H	N.F.S.		Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	Alb. g/24H	PBJ	Ca émie mg/l
		GR/mm ³	GB/mm ³		PT g/l	A. %	γ %				
27/09/61 au 17/12/61	168	1,9 M.	5.600	61,5	140	21,5	65,7	1,35	3	0	114

T.16. OBSERVATION N°7918

Madame GOV... Yvonne, 65 ans, est hospitalisée dans le Service le 16/3/63 pour des dorso-lombalgies apparues deux mois plus tôt dans un contexte d'altération de l'état général. On note également, durant ce laps de temps, deux épisodes d'infection pulmonaire. Les radiographies révèlent l'existence de lacunes sur le crâne, d'un tassement de la vertèbre L5 et d'images géodiques au niveau du sacrum. La biologie complète ces découvertes, confirmant qu'il s'agit bien d'une maladie de Kahler. La malade est appréciablement soulagée par l'hormonothérapie mâle associée aux antalgiques, au point que la marche redevient possible.

Une nouvelle hospitalisation le 29/7/63 est motivée par une poussée évolutive, qui ne tarde pas à entraîner rapidement l'issue fatale le 6/9/63.

AU TOTAL, il s'agit d'un myélome γ avec P.B.J. chez une femme de 65 ans. La symptomatologie clinique est typique, remarquablement améliorée durant quelques mois par le traitement hormonal.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^è H	N.F.S.		Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée %	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³		PT g/l	A. %	γ %				
16/03/63 au 07/06/63	157	2,3 M.	5.800	55,5	112	33,5	54,5	0,35		+	+
29/07/63 au 06/09/63	166	1,9 M.	2.200		100		45	0,30	57	0,30	+

T.17. OBSERVATION N°8156

Madame GOU... Suzanne, 58 ans, souffre de son rachis dorsal depuis juillet 1962. Plusieurs séances de manipulations sont pratiquées, qui ne la soulagent nullement, bien au contraire. Peu à peu, une cyphose importante se constitue, tandis que s'amorce une chute pondérale. En janvier 63 apparaissent de vives douleurs localisées aux épaules et aux hanches, entraînant une impotence considérable.

L'hospitalisation s'impose le 8/7/63. A l'examen, on constate une déformation nette de la colonne dorsale, imposant une attitude penchée en avant. Il n'existe pas de complication d'ordre neurologique. Ostéoporose diffuse et images lacunaires constituent les deux anomalies radiologiques visibles sur les clichés du squelette. L'anémie est prononcée, nécessitant le recours aux transfusions de sang, et la moelle très riche en plasmocytes anormaux (67,5%). La malade décède le 13/7/63 et le diagnostic de maladie de Kahler est confirmé lors de la nécropsie.

EN RESUME, il s'agit d'un myélome authentique, chez une femme de 58 ans, malgré une électrophorèse non caractéristique. Sur le plan radiologique, il a pour particularité une déminéralisation diffuse considérable.

HOSPITA- LISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.		Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³		PT g/l	A.%	γ %			
08/07/63 au 13/07/63	148	2,7 M.	5.000	67,5	92	56	18	0,55	0	0

T.18. OBSERVATION N°8674

Madame DOL... Jeanne, 71 ans, est hospitalisée le 27/11/63. Depuis deux ans, elle se plaint de dorsalgies basses, irradiant en ceinture sur les faces latérales du thorax et vers le sternum. Les radiographies pratiquées en août 62 visualisent alors une ostéoporose du rachis dorsal. Un traitement symptomatique est institué, qui paraît améliorer la malade pendant environ une année. Une brusque recrudescence du syndrome algique motive le séjour en milieu hospitalier. Dans les antécédents de la patiente, on relève un diabète découvert en 1954. A l'examen, les côtes sont douloureuses à la pression. Il existe une cyphose dorsale. Rapidement, les découvertes biologiques et radiologiques permettent de préciser l'étiologie Kahlérienne des troubles. Il existe en effet une plasmocytose médullaire anormalement élevée, un pic protéique très important dans la région des gammaglobulines à l'électrophorèse ainsi qu'une protéinurie thermo-soluble. Quant aux clichés d'os, ils permettent de faire le bilan exact de l'étendue des lésions : tassements étagés des vertèbres D4 à D7, fracture pathologique de la sixième côte droite, géodes au niveau du bassin, des fémurs, lacunes crâniennes. Des pneumopathies à répétition émaillent l'évolution et ne permettent pas d'envisager le traitement de la maladie de Kahler elle-même. Lorsque la patiente quitte le Service le 13/1/64, son état est très grave.

EN CONCLUSION, il s'agit d'un myélome γ typique survenant chez une femme âgée de 71 ans, de surcroît diabétique. Bien que, tout au long de l'évolution, le traitement reste purement symptomatique, trois ans après le début des premiers symptômes, la malade est encore en vie.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.		Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE		Urée g/l.	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³		PT g/l	γ %			
27/11/63 au 13/01/64	142	2,5 M.	11.200	31	118	Pic très important	0,40	0,45	0

T.19. OBSERVATION N°10920

Madame PAU... Juliette, 72 ans, est hospitalisée en clinique, en septembre 1956, pour l'apparition de douleurs dorsales et d'un syndrome pyramidal. Sur les radiographies, on note la disparition des pédicules en D3, D4, D5. La V.S. est à 107 mm à la première heure et il existe un pic β important (41,8%) à l'électrophorèse. Du 17/10/56 au 23/10/56, la malade reçoit 30 mg/J. de prednisone, puis à doses dégressives jusqu'au 4/1/57.

En juillet 57, une première hospitalisation a lieu dans le Service, motivée par des douleurs de caractère constrictif siégeant au niveau du thorax, du bassin, des cuisses. La marche est possible, mais revêt un caractère spasmodique. Une corticothérapie continue est redonnée à la dose de 10 mg/J. Fin décembre 57, on passe progressivement à l'A.C.T.H.-retard. Ce changement de thérapeutique s'accompagne alors d'une accélération immédiate de la V.S., et d'une aggravation des signes cliniques. En conséquence, le 20/2/58, on remet la malade à la prednisone, ce qui a pour effet de soulager très rapidement les douleurs et d'améliorer l'état général.

En avril 1965, la patiente effectue un second séjour dans le Service. Elle va beaucoup mieux, ses algies sont très modérées et la marche est quasi-normale. La poursuite du même traitement est conseillée, à savoir : hormono-thérapie mâle et corticoïdes.

EN RESUME, il s'agit d'une femme de 72 ans atteinte d'un myélome β . La découverte des premiers symptômes remonte à septembre 1956. Le traitement a consisté essentiellement en une corticothérapie qui a semblé soulager efficacement les manifestations douloureuses et les signes neurologiques. Neuf ans plus tard, la malade est toujours en vie et son état clinique paraît assez satisfaisant.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.		Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE				Urée g/l.	C. Urée %	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³		PT g/l	A g/l	G g/l	A/G				
7/57 au 5/58	95	4,6 M.	11.800	16	84,5	32	52,5	0,61	0,25		0	0
4/65 au 5/65	141	3,2 M.	7.000		PT g/l	A %	β %		0,45	33	0	0
					102	29,5	60					

II) DEUXIEME GROUPE D'OBSERVATIONS

MALADES TRAITES PAR LES AGENTS ALCOYLANTS

1) MALADES TRAITES PAR LE CYCLOPHOSPHAMIDE

C.1. OBSERVATION N°6930

Monsieur LAG... François est âgé de 69 ans lorsqu'il est hospitalisé dans le Service, le 9 avril 1962, pour des douleurs de l'épaule gauche entraînant une impotence partielle. Elles sont apparues en 1959 et se sont accentuées progressivement pour devenir très intenses et rebelles aux antalgiques banaux depuis quelques mois. L'état général, par contre, est bon, le poids de 74 Kg.

Un bilan complet est effectué :

- *radiologique* : qui visualise une image lytique de la tête humérale gauche, deux lacunes au niveau des fémurs et une au crâne.

- *biologique* : (voir tableau page suivante)

qui permet de poser le diagnostic de maladie de Kahler, diagnostic confirmé par biopsie. Il s'agit d'un γ G myélome.

Une radiothérapie locale est pratiquée. Après 21 séances, l'épaule gauche est indolore et a gagné en mobilité.

Le malade est réhospitalisé le 19/3/64 pour épistaxis, sciatalgie gauche, amaigrissement de 7 Kg. Un traitement par le cyclophosphamide est instauré le 3/4/64 par voie veineuse, à raison de 200 mg par jour, puis per os à la même posologie à partir du 22/4/64 jusqu'au 15/7/64. La dose totale reçue est alors de 20,8 g. Le patient va bien, a repris du poids (70 Kg.), ses douleurs ont pratiquement disparu. Le médicament est parfaitement toléré du point de vue hématologique. Mais les signes radiologiques se sont aggravés.

.../...

Le cyclophosphamide est repris début septembre 64 à dose moindre : 100 mg par jour. En novembre le malade est revu. L'amélioration persiste.

En septembre 65, les douleurs réapparaissent, nécessitant une radiothérapie locale. Le traitement par le cyclophosphamide a été discontinué : 100 mg par jour pendant 30 jours et arrêt de 10 jours. Parallèlement, le malade reçoit une thérapeutique adjuvante : corticoïdes et anabolisants.

EN CONCLUSION, il s'agit d'un homme de 69 ans atteint d'un myélome γ G traité par cyclophosphamide trois ans après le début probable des premiers symptômes. Ce traitement a été bien supporté, mais n'a pas amélioré les critères majeurs de façon significative. On note cependant une amélioration appréciable des signes subjectifs, qui persiste un an après le début de la thérapeutique.

Le 31 avril 1966, le malade décède.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^è H	N.F.S.			Plasmocytose médullaire %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée %	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A%	γ %				
09/04/62 au 23/06/62	12	4,02 M	6.800	85	PS : 10,5 P. Humérus:50	96	47	44	0,25		0,50	0
19/03/64 au 22/04/64	141	3,56 M	13.200	70		107	38,3	40	0,70	55	0,30	0

C.2. OBSERVATION N°7066

Madame PIE... Clémence, 59 ans, entre dans le Service le 25 mai 1962 pour des douleurs diffuses lombaires surtout, dont le début remonte à un an (mars 61) et qui se sont aggravées jusqu'à rendre la marche impossible. Parallèlement est apparue une altération de l'état général.

Les examens radiologiques montrent des tassements des vertèbres L₁, L₂, L₃ associés à une ostéoporose diffuse, des lacunes au niveau du bassin, un aspect microgéodique du crâne.

L'immunoélectrophorèse révèle une augmentation très importante des γ -globulines lentes, signant un γ G myélome de même que les autres signes biologiques.

Début juin, on met la malade à 40 mg. de prednisone sans résultat. On la remplace alors, le 23/6/62, par le cyclophosphamide par voie veineuse, à raison de 500mg. tous les deux jours jusqu'à un total de 7g. Le relai est assuré ensuite par voie buccale à la dose de 3 comprimés par jour, puis 2.

Au bout d'un mois de traitement, l'état de la malade est transformé : les douleurs ont pratiquement disparu, la marche est possible, on note une prise de poids de 2Kg. Sur les nouveaux clichés semble se dessiner une légère recalcification osseuse.

La malade sort le 1/9/62 avec un comprimé de cyclophosphamide par jour.

Elle est réhospitalisée du 15/11/62 au 18/1/63 : l'état clinique est stationnaire, il n'y a pas d'atteinte rénale fonctionnelle, par contre, le bilan radiologique traduit une aggravation des lésions osseuses. On refait alors une série de perfusions de cyclophosphamide jusqu'à un total de 6,5 g. seulement, les globules blancs chutant à 680/mm³. Le traitement est repris au début de l'année 63 à raison d'un comprimé de cyclophosphamide par jour.

EN CONCLUSION, il s'agit d'une femme de 59 ans atteinte d'un γ G myélome, chez laquelle les corticoïdes ont été un échec. Le cyclophosphamide, par contre, institué 15 mois après le début probable de la maladie a été une réussite, amenant une rémission manifeste des signes subjectifs et une amélioration significative des critères majeurs.

SPITA- SATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.			Plasm. médullaire %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée %	Alb. g/24H	PBJ	Caémie mg/l
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A%	γ %					
/ 5/62 au / 9/62	101	2,77 M	6.600	57	31,5	98	43	41	0,30	99	0→1,3	0	111
/11/62 au / 1/63	32	3 M	2.500	69	15,5) plasma-) cytes (20 4,5) plasma- () blastes ()	72	51,7	24	0,35	66	0	0	100

C.3. OBSERVATION N°7388

Madame BRI... Georgette, 73 ans, fait un premier séjour dans le Service en septembre 1962, motivé par des dorsalgies avec irradiations thoraciques bilatérales, qui se sont peu à peu accentuées depuis janvier 1962, époque à laquelle elles sont apparues pour la première fois. L'asthénie est prononcée de même que la chute pondérale.

Cliniquement existent un syndrome radiculaire D6-D10 et un syndrome sous-lésionnel (réflexes vifs - Babinski bilatéral).

Les clichés du squelette mettent en évidence un tassement cunéiforme net de D8, ébauché en D2, une porose de D8 à D11, des images lacunaires sur le crâne et le bassin.

Bien que les signes biologiques soient peu typiques, le diagnostic est posé sur la vu de l'immunoélectrophorèse : il s'agit d'un γ G myélome.

Des perfusions de cyclophosphamide sont alors prescrites le 19/9/62 à raison de 500mg. tous les deux jours jusqu'à un total de 12,5g. La chimiothérapie est ensuite poursuivie per os : 200mg. par jour, associée à un anabolisant.

La malade sort le 28/11/62. Les douleurs ont complètement disparu, l'état général est meilleur. A noter l'apparition d'une discrète protéinurie à 0,25g./24H.

La patiente est revue en consultation en mai 1963. Elle a reçu une dose totale de 24,5g. de cyclophosphamide, bien tolérée. L'évolution a été émaillée de deux pneumopathies, mais le tableau clinique reste inchangé.

EN CONCLUSION, il s'agit d'une femme de 73 ans, présentant un γ G myélome traité par le cyclophosphamide huit mois et demi après le début des premiers symptômes. La thérapeutique a été bien tolérée et a apporté une amélioration significative des critères majeurs au bout de 2 mois ainsi qu'une disparition complète des douleurs.

La malade est décédée le 18/11/65.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.			Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE				Urée g/l.	C. Urée %	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A%	β %	γ %				
10/ 9/62	23	3,78 M	6.400	69	22	65	54	13,5	16,5	0,40	68	0	0
au 29/11/62	20	3,08 M	2.280	62	3,5	56,5	61	12,2	6,5	0,40	70	0,25	0
5/63	31	3,36 M	4.000			67	54		15,8	0,45		0	0

C.4. OBSERVATION N°11285

Madame ROS... Hélène, 59 ans, est admise dans le Service le 16/12/65 pour dorsalgies avec douleurs en ceinture et baisse de l'état général. Le début des troubles semble remonter à avril 1965. Des examens pratiqués en ville ont montré une V.S. à 24mm à la 1ère heure, une anémie à 3,8 millions, une hypogammaglobulinémie à 8,72%, une plasmocytose médullaire de 19%, un aspect microgéoïdique du crâne et du bassin. Une amélioration subjective a été apportée par une corticothérapie (30mg. de cortancyl par jour) associée à des injections intra-veineuses de cyclophosphamide (100mg. par jour), mais non biologique, puisque la V.S. s'est accélérée (60mm. à la 1ère heure) et l'anémie s'est majorée (3 millions de GR/mm³).

12 jours après l'institution du traitement, l'hospitalisation s'avère nécessaire et un nouveau bilan pratiqué. Du point de vue biologique on met en évidence la présence d'une P.B.J. par intermittence. L'électrophorèse est normale, de même que le bilan rénal. Sur les radiographies existe une nette aggravation des lésions avec apparition de tassements vertébraux et dorsaux. Le cyclophosphamide est continué à la même dose, auquel on associe une hormonothérapie mâle.

Lorsqu'elle quitte la Clinique rhumatologique, la malade a reçu 4g. de cyclophosphamide. Ses douleurs ont disparu, permettant la marche. Elle a repris du poids. Les examens de laboratoire, par contre, sont identiques. La chimiothérapie est poursuivie per os à la dose de 100 mg. par jour, à laquelle on ajoute 30 mg. par jour de prednisone.

Jusqu'en mars 1970, l'état clinique de la malade est satisfaisant, la V.S. est stabilisée autour de 15 à 20 mm. à la 1ère heure, le bilan rénal et la N.F.S. normaux. La thérapeutique consiste toujours en la prise quotidienne d'un à deux comprimés de cyclophosphamide par jour et de 10 mg. de cortancyl.

Brutalement, le 30 mars 1970, apparaissent de violentes douleurs lombaires, ainsi qu'une asthénie très prononcée. Biologiquement : anémie à 3,5 millions, leucopénie à 3.000 GB/mm³, V.S. à 25 mm. à la 1ère heure. Du melphalan serait alors donné à la malade : 5 comprimés par jour, puis 2.

Le 1/6/70 une seconde hospitalisation a lieu. Un nouveau bilan est fait. La cyphose dorsale s'est accentuée. Sur les clichés d'os les lacunes crâniennes semblent avoir régressé. Une leucopénie à 730 GB/mm³ nécessite l'arrêt de la chimiothérapie. Le 16/7/70 la malade sort avec une ordonnance d'anabolisant seulement.

EN CONCLUSION, il s'agit d'une femme de 59 ans ayant un myélome se caractérisant par la présence d'une P.B.J. isolée. Le traitement par le cyclophosphamide n'a amené que peu de changement des critères biologiques, mais a eu un effet intéressant sur les douleurs et l'état général. Une poussée évolutive survenue en mars 70 a conduit à la prescription de melphalan, qui a été mal toléré rapidement sur le plan hématologique.

(Voir Tableau)

Tableau de C.4. OBSERVATION N°11285

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^e H	N.F.S.			Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée %	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb %		PT g/l	A%	γ%				
16/12/65 au 15/ 1/66	65	3,64 M	6.200	58	19	63,6	62	1	0,35	78	0	+
1/ 6/70 au	26	3,99 M	2.500 1 plas mocyte	75	15	(6% de (plasm (anor- (maux	59,9	64	7	0,40	0	0
16/ 7/70	70	3,06 M	730	60	10,2	(1% de (plasm (anor- (maux	68	42	16,7		0	0

C.5. OBSERVATION N°11403

Monsieur DUP... Emile, 55 ans, éprouve une vive douleur dorsale à la suite d'une chute, fin janvier 65. Les radiographies visualisent alors un tassement de D7. Le malade souffre toujours quelques mois plus tard et, sur les nouveaux clichés, figurent une aggravation du tassement-angulation, ainsi que l'existence d'un processus ostéolytique de D7. Une biopsie chirurgicale pratiquée en septembre 65 montre qu'il s'agit d'un plasmocytome typique.

Le malade est ensuite admis dans le Service le 13/9/65, puis à nouveau le 3/11/65. Aucune autre lésion osseuse décelable, mais les épreuves biologiques apportent la preuve d'une maladie de Kahler dont les signes humoraux sont très démonstratifs. Il s'agit d'un γ G myélome.

Une radiothérapie locale sur D7 est entreprise, associée à une immobilisation de quelques semaines en coquille plâtrée. L'indolence étant obtenue, la V.S. à 36 mm. à la 1ère heure, les γ -globulines à 26%, la sortie est autorisée le 25/11/65.

Au cours de l'année 66, le malade se plaint à nouveau de douleurs rachidiennes diffuses et de l'épaule gauche. En octobre 66, il reçoit alors du cyclophosphamide par voie veineuse et le 19/5/67 il en a eu 7 g. La V.S. est normale, la tolérance hématologique bonne. Le 22/11/68 réapparaissent des dorsalgies avec irradiation en ceinture, mais l'état général reste satisfaisant, de même que la V.S. Jusque là le malade a eu 170 injections intra-veineuses de cyclophosphamide (ce qui équivaut à 33 g. du produit). Le passage à la voie orale est alors envisagé et une thérapeutique complémentaire associant anabolisant et calcium conseillée.

Une nouvelle chute le 15/11/69 occasionne une luxation de l'épaule droite. Les radiographies révèlent alors l'existence de géodes au niveau du tiers supérieur de l'humérus droit. Les clichés de janvier 70 montrent une extension nette des lésions.

Une seconde hospitalisation a lieu dans le Service le 24/2/70 pour un nouveau bilan. Bien que l'électrophorèse montre un pic de γ -globulines à 22%, la V.S. est cependant à 20 mm. à la 1ère heure et la ponction sternale ne montre que 4% de plasmocytes normaux. Quant aux lésions osseuses, elles consistent en lacunes sur l'humérus droit, le bassin, et le fémur gauche. Il n'y a pas de signes d'atteinte rénale. A l'examen existent des signes de paralysie du circonflexe droit post traumatique en bonne voie de régression. Tous ces éléments indiquent la poursuite du même traitement. Le 15/5/70 l'état du malade est toujours stationnaire.

EN RESUME, il s'agit d'un homme de 55 ans, atteint d'un γ G myélome, semble-t-il peu évolutif, dont les premiers symptômes remontent à janvier 65. 19 mois plus tard une chimiothérapie continue est instituée, qui induit une amélioration subjective, mais difficile à déterminer en ce qui concerne les paramètres biologiques en notre possession, car trop fragmentaires.

Actuellement le malade va bien.

(Voir Tableau)

Tableau de C.5. OBSERVATION N°11403

HOSPITALISATION	V.T.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.			Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée ml/mn	Alb. g/24h	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A%	γ%				
13/ 9/65 au 20/ 9/65 3/11/65 au 25/11/65	77	4,8 M.	6.600	85	2,75	63 72	26 46	43 26	0,40	59,5	0	0
24/ 2/70 au 7/ 3/70	20	4,8 M.	4.900	78	4	77,5	56	22	0,60	62	0	0

C.6. OBSERVATION N°12154

Monsieur POUL... Marcel, 67 ans, est porteur d'une maladie de Kahler découverte début décembre 1965 à l'occasion d'une crise de colique néphrétique qui permet, à l'analyse des urines, de trouver une albuminurie s'élevant à 16 g/l. A la fin du même mois, apparaissent des dorsalgies, et ce sont finalement des manifestations douloureuses diffuses rachidiennes et thoraciques qui motivent l'hospitalisation le 16/4/66. Le diagnostic initial est confirmé : il s'agit d'un γ A myélome avec importante protéinurie et albumosurie de B.J. Radiologiquement existent des tassements des corps vertébraux de D6, D8, L1, Le 9/6/66 le malade sort avec, pour tout traitement, une hormonothérapie mâle.

Un deuxième séjour a lieu dans le Service du 24/2/67 au 11/3/67, car se pose le problème de l'indication ou non d'une chimiothérapie devant l'association douleurs osseuses - amaigrissement de 5 Kg en quelques mois. Sur les films du squelette, la déminéralisation a progressé à l'étage lombaire, tandis que, sur le plan biologique, il y a statu quo. Le malade est mis alors au cyclophosphamide le 7/3/67 à raison de 100 mg. par jour en intraveineuse.

Ce traitement est ensuite poursuivi en ambulatoire par voie orale à raison de 2 à 3 comprimés par jour. La tolérance hématologique est satisfaisante, les douleurs ont un peu diminué, et l'état général du patient, revu régulièrement en consultation, reste stationnaire.

Le malade est hospitalisé une troisième fois le 2/10/68 pour bilan. Cliniquement : indolence complète, reprise de poids. On ne retrouve que 10% de plasmocytes à la ponction sternale et des traces de B.J. dans les urines. Il n'y a donc aucun signe d'évolutivité et la chimiothérapie, en conséquence, est arrêtée le 16/9/69, à la dose totale de 97,7 g. sur 922 jours.

Pour la quatrième fois, le malade rentre à nouveau dans le Service le 13/10/69. On ne relève qu'une discrète anémie, une légère atteinte rénale de type glomérulaire et une accentuation modérée de la déminéralisation de certaines pièces squelettiques. A noter que le patient a repris une activité à temps complet. Le cyclophosphamide est repris à la dose quotidienne de 2 comprimés.

En juin 70, la rémission est toujours excellente sous 100 mg. par jour de cyclophosphamide.

EN CONCLUSION, il s'agit d'un homme de 67 ans porteur d'un γ A myélome avec trois particularités :

- une V.S. normale due à une cryoglobulinémie
- une insuffisance rénale avec une protéinurie importante, qui a été chiffrée jusqu'à 15 g./24 heures, masquant l'albumosurie de B.J.
- une forme décalcifiante diffuse avec nombreux tassements dorsaux et lombaires.

L'état du malade est assez satisfaisant avec 100 mg. par jour de cyclophosphamide.

(Voir tableau)

Tableau de C.6. OBSERVATION N°12154

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.			Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée ml/mn	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A%	β%				
16/ 4/66 au 9/ 6/66	10	4,1 M.	9.400	78	18,5	58	65	14	0,40	52,5	15	+++
24/ 2/67 au 11/ 3/67	4	4,4 M.	12.400	90		63	52	16	0,50		0→2,4	+++
2/10/68 au 11/10/68	13	3,8 M.	6.800	78	10	60	58,5	12,5	0,45		3,2	tra- ces
13/10/69 au 18/10/69	11	3,1 M.	5.800		5,1	57	67	12	0,35		2,85	-

C.7. OBSERVATION N°12398

Madame CHA... Léone, 75 ans, est hospitalisée le 16/7/66 pour une sciatique gauche datant de mars 66, à laquelle se surajoutent des douleurs dorso-lombaires. Son état général est bon. Radiologiquement existent une déminéralisation diffuse du squelette, des microgéodes crâniennes, des tassements des vertèbres D₁₀, L₂, L₃. L'électrophorèse montre un pic $\beta\gamma$ à 66%. Une P.B.J. est décelée dans les urines. La malade est mise alors au cyclophosphamide le 27/8/66 (100 mg. par jour puis 200 mg./J.). On y associe une hormonothérapie mâle. A la fin de la cure, qui s'élève à 6,6 g. sur 54 jours, la malade est améliorée du point de vue subjectif, les examens biologiques montrent une diminution de la protéinurie.

Le 10/6/67 une réhospitalisation est rendue nécessaire par une diffusion et une exacerbation des douleurs. L'état général est modérément altéré. Le cyclophosphamide est alors remplacé par le melphalan le 19/6/67 à la dose de 10 mg./J. durant 6 jours (=60mg) d'abord, puis à une posologie d'entretien de l'ordre de 2 mg./J.

La disparition des douleurs est assez lente, mais la malade continue à bien se porter lorsqu'elle est revue en juin 69, malgré une V.S. à 136 mm. à la première heure. Elle n'a alors pour tout traitement, depuis plus d'un an, qu'une hormonothérapie mâle.

EN CONCLUSION, il s'agit d'une femme de 75 ans présentant un myélome γ A avec P.B.J. Bien qu'un bilan n'ait pas été fait à la fin de la cure de cyclophosphamide, il semble qu'il y ait eu un effet discret sur les douleurs, mais plus net sur la protéinurie thermosoluble que l'on ne retrouve plus lors de la seconde hospitalisation. On est donc en présence d'un résultat partiel.

La cure de melphalan semble avoir agi davantage sur les manifestations douloureuses. Son effet biologique n'a pu être apprécié en raison d'examens de laboratoire trop incomplets.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.			Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE				Urée g/l.	C. Urée ml/mn	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A%	$\beta\gamma$ %	β %				
16/7/66 au 22/9/66	120	4,36 M	4.600	70		96	26,5	64		0,30	44,5	0	+++
10/6/67 au 27/6/67	115	3,87 M	7.400	75		78,5	29		23	0,35		+	0

C.8. OBSERVATION N°12472

Madame GROS... Anne-Marie, 57 ans, est très asthénique depuis mars-avril 1965. En septembre de la même année, elle présente des douleurs des mains, du rachis lombaire, du maxillaire supérieur, un état fébrile à 38,39°, une altération de l'état général. Un bilan biologique, pratiqué en ville, montre une V.S. à 140 mm. à la première heure, des protides totaux à 97 g/l avec 37 % de γ -globulines, une albuminurie de 4 g/l et une P.B.J. Les radiographies visualisent un tassement de D1 et L2, ainsi qu'une soufflure de la neuvième côte. Le diagnostic de maladie de Kahler étant porté, la malade est soumise à une corticothérapie à forte dose, que l'on doit bientôt arrêter par suite d'une intolérance gastrique. En janvier 66, alors que les douleurs avaient spontanément diminué, une deuxième tentative est faite, avec des doses beaucoup moins élevées. L'effet est positif sur l'état général.

Le 15/2/66 la patiente est hospitalisée dans le Service. Le tableau clinique s'est aggravé, de même que les désordres biologiques et les lésions radiologiques. Le 1/4/66 on institue une chimiothérapie (cyclophosphamide = 200 mg. par jour en intraveineuse) associée à 15 mg./J. puis, rapidement, 30 mg. de prednisone. A la dose de 3,4 g. on interrompt le cyclophosphamide par suite de l'apparition d'une leucopénie.

Le 17/6/66 une deuxième cure de cyclophosphamide est entreprise, mais à raison de 100 mg. par jour en intraveineuse seulement jusqu'à un total de 5 g., du fait d'une nouvelle chute des globules blancs.

Le 27/9/66, reprise du cyclophosphamide : 100 mg/J. per os, mais l'intolérance digestive empêche la poursuite du traitement.

Le 5/10/66, l'état de la malade s'est nettement aggravé et elle quitte le Service, sur la demande de sa famille, dans un état désespéré.

EN CONCLUSION, il s'agit d'une femme de 57 ans, atteinte d'un myélome γ G avec P.B.J. à évolution rapide, évolution que le cyclophosphamide n'a pu enrayer.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.			Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée ml/mn	Alb. g/l.	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A%	γ %				
15/ 2/66	136	3,5 M	5.600	68	49,5	89,7	33,8	47	0,30	50	4	+
au 10/10/66	32	3,7 M	4.800			80	32	37	0,40			

C.9. OBSERVATION N°12986

Monsieur FOUR... Marcel, 72 ans, se plaint, en mai 1966, de rachialgies dorso-lombaires avec irradiation en ceinture déclenchée par le moindre mouvement. Des examens sont pratiqués à cette occasion, qui mettent en évidence une augmentation des γ -globulines, des tassements vertébraux en D12, L4, L5 et une ostéoporose diffuse.

Le malade est hospitalisé le 9/9/66, les douleurs étant devenues plus intenses. Les lésions radiologiques sont identiques. L'immunoélectrophorèse met en évidence une para-protéine γG et la ponction sternale une plasmocytose médullaire de 31%. Sur ce faisceau d'arguments, le diagnostic de myélome est fait et le malade mis au cyclophosphamide le 28/9/66, à raison de 100, puis 200 mg. par jour en intraveineuse. Ce dernier est arrêté le 17/10/66 après une dose totale de 3,7 g., les globules blancs étant descendus à 1.900/mm³. Une infection urinaire à pyocyanique se déclare, jugulée par une antibiothérapie appropriée. Le patient quitte le Service le 26/11/66, ses douleurs osseuses peu modifiées. Une anémie persiste à 2,8 millions malgré plusieurs transfusions de sang.

L'exacerbation du syndrome douloureux ainsi que l'existence de troubles digestifs conduisent à une réhospitalisation le 8/7/68. Radiologiquement, on note une extension des lésions osseuses surtout au niveau du bassin et du rachis dorso-lombaire. Il existe une insuffisance rénale prononcée. Le malade est remis au cyclophosphamide (200 mg./2 J.), que l'on doit interrompre provisoirement, alors que la dose totale administrée s'élève à 5 g., par suite de l'apparition d'une leucopénie. L'anémie est partiellement corrigée par plusieurs culots globulaires et l'insuffisance rénale assez bien équilibrée grâce à un régime de restriction protidique et une cure de diurèse.

EN RESUME, il s'agit d'un γG myélome, peu amélioré, même sur le plan subjectif, par une première cure de cyclophosphamide, qui n'a pu être poursuivie au delà de 20 jours et de 3,7 g. La deuxième a semblé plus efficace, mais n'avait pas modifié les paramètres biologiques au bout de 70 jours.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.			Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée ml/mn	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A%	γ %				
9/ 9/66	135	2,5 M	7.200	55		70	45	42	0,60	25	+	-
au 26/11/66	68	2,8 M	3.400									
8/ 7/68	129	2,8 M	8.400		31,9	108	29	51	1,60		0,48	-
au 8/ 8/68	153	2,8 M							1,10			

C.10. OBSERVATION N°12992

Madame PIET... Catherine, 57 ans, est atteinte d'une maladie de Kahler, dont des dorso-lombalgies basses, progressivement croissantes jusqu'à imposer l'alitement, furent révélatrices fin janvier 1966.

Le 10/10/66 l'hospitalisation s'impose. Radiologiquement existent plusieurs tassements en D8, D11 et L4 surtout, une déminéralisation diffuse de tout le rachis, des lacunes sur l'un des fémurs. La confirmation de l'hypothèse-diagnostic formulée est apportée par le syndrome biologique et le traitement par le cyclophosphamide commencé dès le 28/10/66 (100 puis 200 mg. par jour en intraveineuse). A la sortie, la dose totale reçue s'élève à 3,8 g. La malade est transformée, car son état général est bien meilleur, elle ne souffre plus et peut même faire son ménage sans aide. Le traitement est poursuivi à une dose identique : 100 mg. par jour en intraveineuse jusqu'en mars 67 (8 g de cyclophosphamide).

Deux autres cures sont prescrites de novembre à mai 1968 (8g.) et de novembre à mai 1970 (8g.) par voie orale, sous la surveillance du médecin traitant. Elles sont bien supportées sur le plan hématologique. La V.S. oscille durant cette période entre 30 et 90 mm. à la 1ère heure. L'urée reste toujours inférieure à 0,40 g/l, mais le Van Slyke est à 55% environ. L'électrophorèse est identique avec un pic γ de 31%. Il n'y a pas de P.B.J. Cliniquement, état relativement satisfaisant : les rachialgies diffuses n'empêchent nullement la malade de se livrer à ses activités ménagères habituelles. A noter une fracture du sternum qui a consolidé sans problème, un syndrome du canal carpien récidivant, qui a nécessité une corticothérapie locale. Radiologiquement, aucune modification des images antérieures.

AU TOTAL, il s'agit d'une femme de 57 ans, dont le γ G myélome a été traité par le cyclophosphamide huit mois après le début clinique apparent. Trois cures ont été faites. L'amélioration subjective a été telle dès la première, que la malade a pu mener une existence quasi-normale. L'évolution biologique est plus difficile à suivre, du fait de l'insuffisance des examens de laboratoire portés à notre connaissance. Tout au plus, dans ce domaine, note-t-on un statu quo semblable-t-il.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.			Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A%	γ %				
11/10/66 au 3/12/66	65	3,1 M	5.000	70	24,5	91,5	39	41	0,45	47,5 ml/mn	0	0
Mars 70	40					76	43	31	0,40	55 %	0	0

C.11. OBSERVATION N°13158

Madame ALL... Raymonde, 60 ans, présente en mars-avril 1966 des douleurs lombaires basses et de la hanche droite. En septembre 66 apparaissent d'autres localisations aux genoux et aux chevilles. Des radiographies de cette époque montrent une déminéralisation diffuse du squelette ainsi que de petites lacunes crâniennes. La V.S. est à 92 mm. à la 1ère heure.

La malade est hospitalisée le 3/12/66 et le diagnostic de myélome confirmé notamment par la découverte d'une forte augmentation de la γA à l'immuno-électrophorèse avec arc de précipitation anormal. Le traitement par le cyclophosphamide débute le 3/1/67 à la dose de 100 puis 200 mg./J. par voie veineuse et est poursuivi en ambulatoire lors de la sortie de la malade le 13/1/67.

Après avoir reçu une dose totale de 24 g. de cyclophosphamide utilisé à des posologies quotidiennes de 100 ou 200 mg. avec des fenêtres thérapeutiques, on note une nette amélioration du syndrome douloureux rendant la marche possible, un état général meilleur. Les signes biologiques, par contre, se sont peu modifiés, l'ostéoporose s'est accentuée sur les clichés d'os, une atteinte neurologique du cubital gauche est apparue. La chimiothérapie, en conséquence, est poursuivie à raison de 100 mg. deux fois par semaine.

Actuellement, la malade se porte bien. Les douleurs ont pratiquement disparu à l'exception de gonalgies. La V.S. est constamment au-dessus de 80 mm. à la 1ère heure et à l'électrophorèse les γ -globulines sont en augmentation. Le traitement depuis 1968 consiste en une injection intra-veineuse de cyclophosphamide tous les 4 ou 5 jours avec une bonne tolérance hématologique (100 mg).

EN CONCLUSION, chez cette femme de 60 ans porteuse d'un myélome γA , un traitement au long cours par le cyclophosphamide n'a induit pratiquement qu'une amélioration des critères subjectifs.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.			Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée ml/mn	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A%	γ %				
3/12/66 au 13/ 1/67	100	3,8 M	7.000	80	13	78,4	44,1	35	0,50		0	0
18/10/67 au 22/11/67	105	3,6 M	7.200	68		70,8	42,5	36	0,45	53	0	0

C.12. OBSERVATION N°13616

Monsieur BILL... René, 67 ans, se plaignait, depuis 1959, de douleurs épisodiques des membres inférieurs augmentant à la marche. En décembre 1961, découverte d'une paraprotéine γG à l'immunoélectrophorèse. Cette anomalie est strictement isolée comme le confirme une première hospitalisation du 18/2/67 au 14/4/67.

Le 23/12/67, le malade revient dans le service pour altération de l'état général, syndrome douloureux lombaire et des deux membres inférieurs. A l'examen, on découvre une tuméfaction costale gauche et une autre au tiers moyen du tibia gauche. Radiologiquement, les images pathologiques se résument à une image lytique tibiale gauche, une déminéralisation du bassin, du rachis, de la coxo-fémorale droite au niveau de laquelle elle prédomine, associée à des géodes. Une biopsie de la crête tibiale gauche est pratiquée. Le frottis réalisé est presque exclusivement constitué de cellules de type plasmocytaire, ce qui constitue un argument énorme pour porter finalement devant ce tableau le diagnostic de myélome. A une radiothérapie locale tibiale et costale, on associe une chimiothérapie par le cyclophosphamide le 27/1/68 à la dose de 100, puis 200 mg. par jour en intraveineuse. Lorsque le malade quitte la Clinique rhumatologique le 23/3/68, il a reçu 2,8 g. de ce produit.

Il est ensuite revu régulièrement en consultation. Le 23/4/68, il a pris 5,8 g. de cyclophosphamide. Ses douleurs ont presque disparu, l'autorisant à prendre le métro pour la première fois. Le même traitement est poursuivi, mais par voie orale, associé à une hormonothérapie mâle. Un an après, le 25/3/69, la dose totale de cyclophosphamide est de 38,8 g. Le bon résultat se maintient, confirmé par les examens de laboratoire.

EN CONCLUSION, il s'agit d'un homme de 67 ans, atteint d'un γG myélome, chez lequel le cyclophosphamide, parfaitement toléré, a induit, deux mois après son début, une amélioration significative des critères cliniques et biologiques, amélioration qui persistait encore un an après.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.			Plasm. médu. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée ml/mn	Alb. g/24h	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A%	γ %				
18/ 2/67 au 14/ 4/67	20	4,3 M	7.000	80	1,5	77,9	45,2	36,4	0,30	60	0	0
22/12/67 au 23/ 3/68	72	4,5 M	7.900	90	1	77,8	34,5	46	0,35	60	0	0
25/ 3/69	56	4,8 M	7.500	97		70	56,6	17,6	0,30	60	0	0

C.13. OBSERVATION N°14488

Monsieur SOL... Pierre, 80 ans, entre dans le Service le 29/11/67 pour une dorsalgie apparue 7 mois auparavant. Cette douleur va s'exacerber progressivement, devenir permanente, irradier en ceinture au niveau du thorax, obligeant le malade à garder le lit. Les modifications radiologiques sont typiques : lacunes sur le bassin et le crâne, déminéralisation rachidienne avec tassements vertébraux. Parmi les anomalies biologiques : à l'électrophorèse les γ -globulines sont augmentées et s'inscrivent selon une double bosse, à l'immunoélectrophorèse existe un trait anormal à la fois dans les γA et les γG . Le malade est alors mis au cyclophosphamide le 29/12/67 : 100 mg. par jour en intraveineuse. Il poursuit ce traitement à la même dose, mais per os, après avoir quitté le Service, où il a reçu 1,8 g. du produit. Au bout d'un mois, les douleurs ont très nettement diminué, autorisant la marche.

Une réhospitalisation a lieu le 18/6/68 en raison d'une dyspnée avec expectoration purulente et d'une atteinte de l'état général. Jusqu'à ce jour, le cyclophosphamide, dont le malade a reçu 20 g., a transformé son existence : il ne souffre plus et mène une vie normale. Les examens biologiques, par contre, ont été peu influencés. L'épisode d'infection pulmonaire a été enrayé par une antibiothérapie adéquate et l'anémie s'est rapidement réparée grâce à quelques transfusions de sang. Le patient sort le 6/7/68 avec une nouvelle ordonnance de cyclophosphamide (50 mg. par jour).

Depuis, il est régulièrement suivi par son médecin traitant. En dehors d'une fracture du sternum survenue en 1969, l'état clinique persiste à demeurer excellent. La chimiothérapie poursuivie sans discontinuer à la dose d'un comprimé par jour est parfaitement tolérée. Il n'y a pas eu de nouvelle électrophorèse de pratiquée.

EN RESUME, il s'agit d'un homme de 80 ans ayant un myélome sécrétant deux paraprotéines γA et γG , traité par le cyclophosphamide de façon continue, à des doses quotidiennes oscillant entre 50 et 200 mg. Il n'y a pas eu d'amélioration significative des critères biologiques, mais une amélioration très nette des signes subjectifs.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.			Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée ml/mn	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A%	γ %				
29/11/67 au 16/ 1/68	50	4,1 M	3.800	80	7	74	40	22,5 13	0,35	47,5	0→0,16	0
18/ 6/68 au 6/ 7/68	68	3,6 M	6.200	75	6,8	72,5	45	31	0,30		0	0

C.14. OBSERVATION N°15021

Monsieur PAN... Roger, est âgé de 51 ans lorsqu'il est hospitalisé pour la première fois dans le Service du 21/11/60 au 6/12/60, pour des lombalgies persistantes dues à un effort de soulèvement. Les bilans radiologique (déminéralisation diffuse du squelette associée à de multiples géodes) et biologique (37% de plasmocytes à la ponction sternale, protidémie à 115 g/l avec pic γ à 38%) permettent de rattacher ces manifestations douloureuses à une maladie de Kahler. L'état général demeure excellent et la prescription médicamenteuse se résume à un corticoïde (méthylprednisolone 8mg./J.) et un anabolisant. Le port d'un lombostat est conseillé en complément. Rapidement, l'amélioration qui en résulte est telle que le malade peut reprendre un emploi sédentaire.

Au cours de la seconde hospitalisation, du 8/9/61 au 6/12/62, pour douleurs lombaires et cervicales, la constatation d'une aggravation des lésions radiologiques (apparition de tassement des vertèbres L₁, L₂, L₄, L₅) conduit à mettre en route un nouveau traitement associant hormonothérapie et cyclophosphamide : 100 mg/J. (début le 20/12/61). Le 27/8/62, la dose reçue s'élève à 31,5 g. Lors du départ du malade, l'état général est bon, le rachis indolore, les paramètres biologiques se sont nettement améliorés.

Jusqu'en juin 69, l'évolution se caractérise par la stabilité des résultats obtenus. Durant cette période, cependant, un épisode infectieux pulmonaire et un zona nécessitent une troisième puis quatrième hospitalisation. En décembre 1965 le cyclophosphamide est interrompu.

Le 23/6/69, le malade revient dans le Service pour la cinquième fois car les douleurs ont réapparu, une asthénie s'est installée tandis que la V.S. s'est accélérée et le taux de paraprotéine sérique a augmenté. Radiologiquement, on note des lacunes au niveau du crâne, du thorax, du bassin, des os longs, une fracture costale, des tassements vertébraux multiples. Le cyclophosphamide est alors repris en intraveineuse, puis per os : 100 mg par jour.

Lors de la sixième hospitalisation, du 22/9/69 au 28/11/69, pour une nouvelle poussée évolutive, on remarque la persistance d'une albuminurie non thermosoluble se chiffrant à 0,95 g./24 heures. Alors qu'il n'y a ni signes d'insuffisance rénale, ni signes d'amylose à la biopsie rectale, la reprise de la chimiothérapie, momentanément stoppée en raison d'un herpès, ne se fait pas sans difficultés. En effet, la ponction sternale montre une moelle très pauvre, et il semble que le malade réagisse de façon anormalement intense au traitement. Une dose de 100 mg/semaine seulement de cyclophosphamide paraît tolérée.

Le septième séjour (12/1/70 au 28/1/70) du patient à la Clinique rhumatologique est motivé par le problème d'une anémie à 2,8 millions et d'une leucopénie. Un traitement identique à la même dose est, en conséquence, conseillé.

Une huitième hospitalisation (13/3/70 au 27/4/70) et une neuvième (21/5/70 au 11/6/70) sont rendues nécessaires du fait d'épisodes d'infection broncho-pulmonaire, rapidement jugulés par une antibiothérapie spécifique. L'état clinique et biologique reste inchangé, tandis que le programme thérapeutique comporte l'association de cyclophosphamide (200 mg. intra-veineux/2 semaines), de prednisone (20 mg/J.) et d'un anabolisant.

././.

EN RESUME, il s'agit d'un γ G myélome d'évolution exceptionnellement longue, puisque découvert il y a 10 ans chez un homme alors âgé de 51 ans. Une première rémission clinique de bonne qualité est obtenue grâce à la corticothérapie à dose modérée. Le cyclophosphamide est commencé un an après le début apparent de la maladie et poursuivi de façon quasi ininterrompue pendant trois ans vu la parfaite tolérance hématologique. Durant cette longue période, l'état du patient est très satisfaisant. Les données biologiques elles-mêmes semblent alors corroborer les constatations cliniques, puisque deux mois après la mise en route de la chimiothérapie, on assiste à une chute significative de la plasmocytose médullaire et des protides totaux. Cependant, le taux de paraprotéine à l'électrophorèse faisant défaut dans le dossier de ce malade, nous nous garderons d'exprimer un résultat global en fonction des critères d'efficacité choisis. Trois ans plus tard, en juin 69, une poussée évolutive du myélome survenant, le cyclophosphamide est repris et poursuivi selon un régime continu, mais souple, fonction de la N.F.S. Actuellement, le malade se porte bien. Il n'a pas d'insuffisance rénale, mais pose le problème d'une protéinurie non thermosoluble persistante de l'ordre de 0,90 g/24 heures.

(Voir tableau)

Tableau de C.14. OBSERVATION N°15021

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^e H	N.F.S.			Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A%	γ%				
21/11/60 au 06/12/60	29	4,01 M	7.200	88	37	115,5		38	0,55	48 %	0,90	0
08/09/61 au 06/12/62	7	4,5 M.	6.000		14,5	86,5			0,25	80 %	0,80	0
04/03/67 au 21/03/67	7	4,7 M.	6.400	85		70,2		35,5	0,45	45 ml/mn	0	0
15/05/68 au 21/05/68	6	4,7 M.	7.000	96		85,5	50,5	13,5	0,40		0	0
23/06/69 au 31/07/69	51	3,5 M.	6.000	75	32,5	120	29,5	55	0,35		1,10	0
22/09/69 au 28/11/69	55	3,18 M	2.560	56	32,5	110	25	61,5	0,35	68,5 ml/mn	0,95	0
12/01/70 au 28/01/70	55	3,3 M.	3.400	60		110	30	54,5	0,45	66 ml/mn	2,5	0
13/03/70 au 27/04/70	85	3,9 M.	4.000			128	25,5	59	0,60	99 ml/mn	4,8	0
21/05/70 au 16/06/70	20	3,6 M.	3.000	78	39,8	95	38,5	42,1	0,60		0,91	0

C.15. OBSERVATION N°15160

Monsieur PAS... Georges, 61 ans, présente une symptomatologie douloureuse cervicale et lombaire, qui conduit à la découverte, en novembre 67, d'une V.S. à 130 mm à la première heure et d'images géodiques sur les radiographies du rachis lombo-sacré. La suspicion de myélome est grande et la confirmation apportée par l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse, cette dernière mettant en évidence une paraprotéine γA . Sur les clichés du crâne, des lacunes typiquement Kahlériennes sont observées. Le malade est mis au melphalan début avril 1968 ainsi qu'à la prednisone (20 mg/J.) pendant 6 jours. On note une légère amélioration clinique.

Le 23/4/68, le patient est hospitalisé dans le Service. Un nouveau bilan prouve l'existence d'une plasmocytose médullaire de 34%, associée à une dysprotéinémie et à de nombreuses lacunes osseuses caractéristiques de la maladie. Le 25/4/68, un traitement par le cyclophosphamide est institué jusqu'au 17/5/68 seulement, par suite de l'apparition d'une leucopénie. A cette date le malade a reçu 4,2g. Si les douleurs ont un peu diminué en intensité, l'état général par contre s'est aggravé, de même que les lésions radiologiques. La sortie est autorisée le 31/6/68 et la reprise du cyclophosphamide conseillée à raison de 50 à 100 mg/J. dès que la tolérance hématologique le permettra.

EN CONCLUSION, il s'agit d'un myélome γA chez un homme de 61 ans.

Une première tentative de traitement a été faite, consistant en une association melphalan-prednisone. Bien que cette cure fut de courte durée, on enregistre une discrète amélioration des signes subjectifs. Un deuxième essai fut tenté par le cyclophosphamide avec un résultat identique au bout de 23 jours.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^h	N.F.S.			Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée %	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A. %	$\beta + \gamma$ %				
11/67	130	3,6 M.	4.300	75		90	42	47,5	0,4		0	0
23/ 4/68	141	3,1 M.	6.300	63	34	93,8	36	52	0,5		0	0
au 31/ 6/68	137	3,3 M.	6.800	85		76,5	44,1	46,5			0	0

2) MALADES TRAITES PAR LE MELPHALAN

M.1. OBSERVATION N°9515

Monsieur BOL... Serge, 51 ans, entre dans le Service le 2/5/64 pour des lombalgies tenaces apparues depuis deux mois environ. Ces douleurs vont s'exacerber progressivement, obligeant le malade à garder le lit, et irradier en ceinture vers les deux hypocondres. En ce qui concerne les antécédents, on ne relève que des poussées d'herpès récidivant entre 1962 et 1963. Sur les clichés du squelette : tassement de L₁, mais conservation des pédicules et du disque, ostéoporose du rachis dorsal et lombaire. Du point de vue biologique, la V.S. est très accélérée, la ponction sternale ramène 50% de plasmocytes, à l'électrophorose on trouve 132 g. de protéides totaux, dont 63% de γ -globulines. Le diagnostic de γ G myélome est confirmé par l'immunoélectrophorèse et il existe une discrète insuffisance rénale. Un traitement par le melphalan est entrepris le 3/6/64 : 10 mg/J. pendant 6 jours, puis 2 mg/J. jusqu'au 8/8/64. A cette date, on reprend le même schéma thérapeutique. Le 11/9/64, la dose totale s'élève alors à 318 mg. répartis sur 95 jours. La tolérance est bonne tant sur le plan hématologique que digestif. Sur la maladie elle-même, le résultat est satisfaisant, les résultats de laboratoire notamment étant en nette amélioration. Les images radiologiques restent identiques.

Le 14/10/65, le malade est réhospitalisé pour une chute importante des plaquettes. On ne note aucun signe d'hémorragie. La chimiothérapie est momentanément arrêtée et reprise après réparation de la thrombocytopénie. L'état clinique demeure inchangé. Le melphalan est définitivement arrêté le 4/12/65 devant une nouvelle hypoplaquettose.

Une troisième fois, le malade rentre dans le Service le 25/1/66 pour douleur dorso-lombaire en ceinture, anorexie. Une tentative de traitement est faite par le cyclophosphamide, mais qui ne peut être poursuivie au delà de quelques jours vu l'état sanguin du patient. Le 7/2/66 se déclare un épisode d'infection pulmonaire et le décès se produit le lendemain.

AU TOTAL, il s'agit d'un γ G myélome typique qui débute en février 64 chez un homme de 51 ans. Il est traité par le melphalan trois mois plus tard et durant 535 jours (dose totale : 888 mg.). Le résultat est remarquable au bout de 12 semaines, tant sur le plan des critères subjectifs qu'objectifs. Une rechute se produit un an et demi plus tard et le malade décède dans un tableau fébrile avec signes broncho-pulmonaires.

(Voir Tableau)

Tableau de M.1. OBSERVATION N°9515

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^e H	N.F.S.			Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée %	Alb. g/l.	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A. %	γ%				
2/05/64 au 11/09/64	146 18	2,6 M. 3 M.	6.800 8.000	48	50 27	125 81	34 44	54 37	0,30	87	0,30 0	0 0
14/10/65 au 5/11/65	125	4,2 M.	4.600	75		80	42,2	38	0,30		0	0
25/01/66 au 8/02/66	138	2,1 M.	7.200	43		173,5	24	60	0,50		+++	0

M. 2. OBSERVATION N°10.048

Madame PON... Lucienne, 55 ans, paraît entrer dans sa maladie en avril 1964, au décours d'un épisode bronchitique, par des douleurs costales droites déclenchées par des efforts de toux avec fracture pathologique d'une côte. Un mois plus tard apparaissent de nouvelles localisations douloureuses sternale et rachidienne qui vont s'exacerber peu à peu et imposer l'alitement. Concomitamment l'état général s'altère. Le syndrome biologique est typique et le diagnostic de myélome devient une certitude. La patiente est alors mise à un traitement comportant : melphalan (4mg/J. durant une semaine) et corticoïde, ce qui a pour effet d'améliorer temporairement les algies.

Une hospitalisation a lieu dans le Service du 19/11/64 au 19/2/65 où confirmation est donnée du diagnostic de maladie de Kahler. A cette époque, les radiographies visualisent une multitude de microgéodes au niveau du crâne, des côtes, un aspect de déminéralisation diffuse du rachis, ainsi que des tassements vertébraux en D11, D12, L1. Du 25/12/64 au 24/1/65 la malade reçoit 300 mg. de melphalan. A l'issue de cette cure interrompue par l'apparition d'une leucopénie et thrombocytopénie, l'état général est meilleur, les douleurs se sont atténuées, mais nécessitent cependant un alitement prolongé, les examens de laboratoire sont modérément améliorés.

Un deuxième séjour à la Clinique rhumatologique du 3/4/65 au 24/5/65 est motivé par une rechute, qui paraît surtout douloureuse sans complications neurologiques ou viscérales évidentes, mais avec, malgré tout, une pâleur prononcée et des éléments purpuriques, qui laissent préjuger d'une importante atteinte hématologique probablement en rapport avec un double facteur : thérapeutique d'une part et envahissement malin par les plasmocytes d'autre part. A l'entrée, on remarque à l'examen l'existence d'une tuméfaction osseuse en regard de l'un des derniers arcs costaux. La malade reçoit une dose de prednisone de l'ordre de 50 mg./J. et elle présente des signes évidents de diabète cortisonique. Le taux des globules et des plaquettes redevient plus satisfaisant grâce à des transfusions de sang. Cependant, une complication d'ordre respiratoire apparaît, qui entraîne le décès le 25/5/65.

EN CONCLUSION, il s'agit d'un myélome γ G découvert chez une femme de 55 ans, relativement peu de temps après les premiers symptômes. Une cure de melphalan de 30 jours, 8 mois après, et interrompue par l'apparition d'une toxicité médullaire, a permis d'obtenir un résultat partiel. Une cause infectieuse a été responsable de la mort en mai 1965.

(Voir Tableau)

Tableau de M.2. OBSERVATION N°10048

HOSPITA- LISATION	V.S. mm/1 ^è H	N.F.S.			Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée ml/mn	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A. %	γ%				
mai 64	82	3,7 M.	4.200		68			45,7			0	0
19/11/64 au 19/ 2/65	107 90	3,8 M. 2,6 M.	6.000 1.800	69	37 6	87 75,3	35,5 34,7	41,6 35	0,45	89,5	0,55	0
3/ 4/65 au 24/ 5/65	92	2,3 M.	3.620	65	51,5	74,8		33	0,65		0,10	0

M.3. OBSERVATION N°10.144

Monsieur MAR... Max, 50 ans, est hospitalisé à la Pitié le 27/4/64 pour fracture pathologique du cotyle droit et lombalgies basses avec irradiation dans le membre inférieur droit, dont le début remonterait à un an. Le diagnostic de maladie de Kahler est assuré par la mise en évidence d'une plasmocytose médullaire à 20% et d'un pic de γ -globulines à 55% à l'électrophorèse. Les radiographies montrent une grande diffusion des images pathologiques : crâne, bassin, fémurs, omoplate et humérus droits. Le bilan rénal est normal. A sa sortie, le 8/6/64, le malade a reçu 3,5 g. de cyclophosphamide en plus d'une corticothérapie quotidienne. Si les douleurs ont disparu, l'état général par contre s'est aggravé.

Le patient fait alors un séjour dans le Service du 16/11/64 au 7/12/64. Une immunoélectrophorèse révèle l'existence d'une paraprotéine γ G. Le myélome paraissant dans une phase de quiescence, on s'abstient de tout traitement.

Une deuxième hospitalisation à la Clinique rhumatologique, du 23/4/65, au 22/7/65 est rendue nécessaire du fait d'une poussée évolutive. L'état général s'est détérioré et les douleurs se sont aggravées, obligeant le malade à garder le lit plus de la moitié du temps. Un traitement par le melphalan est institué dès le 28/4/65, d'abord à raison de 6 mg. par jour pendant 16 jours, puis de 2 à 4 mg./J. en fonction de la N.F.S. L'apparition d'une leucopénie à 1.180 rend nécessaire l'arrêt momentané de la chimiothérapie durant deux semaines. Au moment de sa sortie, le patient a reçu 214 mg. de melphalan sur 76 jours. Il se porte beaucoup mieux, ne souffre plus, marche presque normalement.

La prescription de melphalan est suivie de façon irrégulière (106 mg. de septembre 66 à décembre 66; 77 mg. de mars à juin 67) jusqu'à la troisième hospitalisation, le 19/12/67, motivée par une accentuation des douleurs osseuses. Le malade marche à l'aide d'une canne et une tuméfaction sternale est apparue.

Un quatrième séjour dans le Service, du 9/1/68 au 10/4/68, est nécessaire pour la même raison. Le traitement par le melphalan est continué, mais une radiothérapie locale envisagée dans le but de soulager plus efficacement le malade.

EN RESUME, il s'agit d'un homme chez lequel on découvre un γ G myélome alors qu'il est âgé de 50 ans. Il est traité dans le Service par le melphalan, avec un effet incomplet sur les signes biologiques, tandis qu'il est notablement amélioré sur le plan clinique, pouvant reprendre une petite activité.

(Voir Tableau)

Tableau de M.3. OBSERVATION N°10144

HOSPITA- LISATION	V.S. mm/1 ^è H	N.F.S.			Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A. %	γ%			
Pitié: 27/04/64 au 8/06/64	83	3,4 M.	6.500		20	90	35	55	0,25	0	0
16/11/64 au 7/12/64	21	4,1 M.	7.800	88	13	100	40	41	0,30	0	0
23/04/65 au 22/07/65	41 51	4,1 M. 3,7 M.	8.400 5.080	90 73		102 84	37 36,5	40 45,5	0,30	0 0	0 0
19/12/67 au 30/12/67	53	3,9 M.	8.200			96	30,5	46	0,60	0,17	0
9/01/68 au 10/04/68	50	3,5 M.	7.200	72							

M.4. OBSERVATION N°10434

Monsieur COI... Raymond, 66 ans, commence à souffrir, en décembre 1964, de douleurs bilatérales des omoplates et des bras évoquant une névralgie cervico-brachiale, mais les examens biologiques vont rapidement redresser le diagnostic.

Le malade est hospitalisé le 19/3/65 car les douleurs sont devenues très vives. A l'examen, outre une attitude antalgique du rachis cervical, on note une diminution bilatérale importante de la force musculaire dans les territoires du médian et du cubital. Les radiographies du squelette ne montrent qu'une raréfaction osseuse de D1 et des géodes costales bilatérales. Sur le plan biologique, une paraprotéine γ A est trouvée à l'immunoélectrophorèse. Le 6/4/65, un traitement à base de prednisone (40 mg/J.) et de melphalan (10 mg/J.) est entrepris, tandis que le malade est maintenu en décubitus dans une coquille plâtrée. Les douleurs brachiales s'améliorent rapidement, alors que les troubles moteurs et l'amyotrophie progressent. On voit surtout s'installer rapidement, au cours du séjour dans le Service, une paraplégie spasmodique. La myélographie lipiodolée montre un arrêt partiel de l'index opaque en regard de D7, D8. Une tentative de décompression est proposée au malade qui la refuse. A sa sortie, le 25/6/65, il a reçu 340 mg de melphalan durant un laps de temps de 80 jours.

Pour des raisons personnelles au patient, l'hospitalisation se poursuit à Evreux. Le melphalan continue à être pris régulièrement à la dose quotidienne de 2 mg jusqu'en février 1966, époque où il est arrêté en raison de l'apparition de signes de toxicité médullaire. Durant toute cette période, l'évolution n'est émaillée que de petits épisodes d'infection urinaire. Les signes neurologiques ne régressent pas. Une brusque aggravation de l'état du malade se déclare et entraîne le décès le 26/2/66.

EN CONCLUSION, il s'agit d'un myélome γ A découvert chez un homme de 66 ans. Le patient reçoit une dose totale de 780 mg de melphalan sur 300 jours, avec une bonne tolérance hématologique pendant près de neuf mois. L'effet du médicament n'est que partiel, tant au point de vue clinique que biologique. Une flambée évolutive emporte le malade rapidement après l'arrêt du traitement motivé par l'apparition d'une leucopénie.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.			Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée %	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A. %	γ %				
19/03/65	115	3,9 M.	7.000	80	17,5	90	42,4	48,5	0,45	64	0	0
au 25/06/65	50	3,9 M.	4.400	83		65,2			0,20	83,5	0	0

M.5. OBSERVATION N°10897

Monsieur PIA... André, 58 ans, fait une chute dans ses escaliers en juillet 64, ce qui occasionne un épisode lombalgique. Un épisode douloureux identique survient en décembre 64 à la suite d'un effort. En janvier 65, les lombalgies récidivent et résistent aux antalgiques. Bientôt s'y ajoutent des dorsalgies, tandis que la V.S. s'accélère.

Le 22/3/65, le malade est hospitalisé. Les algies sont vives, imposant le décubitus, mais l'état général reste bon. A l'examen, on ne relève qu'une rigidité vertébrale nette et une hépatomégalie modérée. Sur les radiographies, existent de multiples géodes au niveau du crâne, des fémurs, des tassements vertébraux, une ostéoporose rachidienne, une image lytique du cotyle droit. Le bilan biologique confirme le diagnostic de myélome car il y a 86% de plasmocytes à la ponction sternale et l'immunoélectrophorèse met en évidence un γ G pathologique. Le malade, placé dans une coquille plâtrée, est mis au melphalan le 15/4/65 (100 mg sur 20 jours). Une deuxième cure est entreprise du 12/5/65 au 31/5/65, prolongée par une dose d'entretien de 2 mg/J. A partir du 1/7/65, le patient reçoit également une hormonothérapie. Le 14/10/65, au moment de sa sortie, il a eu une dose totale de melphalan de 472 g sur 182 jours. L'état clinique est satisfaisant, les douleurs ont presque disparu et la reprise d'une petite activité s'avère possible. Les signes radiologiques, par contre, se sont aggravés.

Le malade est revu régulièrement en consultation. Le 20/7/66, la dose reçue de melphalan s'élève à 1,030 g sur 15 mois. La tolérance hématologique reste excellente tandis que persiste, inchangée, l'amélioration obtenue. A noter, simplement, un zona intercostal le mois précédent.

Nouvelle hospitalisation, du 28/2/67 au 25/3/67, motivée par la réapparition des douleurs rachidiennes et par une gêne respiratoire engendrée par un plasmocytome prétrachéal probable. La dyspnée est améliorée par la prise de corticoïdes. La dose totale de melphalan reçue est de 1, 310 g, répartie sur 660 jours, le 6/2/67.

EN CONCLUSION, il s'agit d'un homme de 58 ans, porteur d'un γ G myélome, traité par le melphalan neuf mois après le début apparent. L'amélioration qui en résulte est surtout d'ordre subjectif et s'est maintenue plus d'un an.

HOSPITA- LISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.			Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée %	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A. %	γ %				
22/03/65 au 14/10/65	45	4,3 M.	7.600	90	86	57		30	0,59	65	0	0
28/02/67 au 25/03/67	36	3,5 M.	5.600	78		55,2	42	28	0,50		0	0

M.6. OBSERVATION N°11783

Monsieur CHA... AKli, 60 ans, est hospitalisé, le 18/3/66, pour des douleurs lombaires apparues depuis un an, s'aggravant de plus en plus. Sur ces premiers symptômes sont venues se greffer d'autres localisations douloureuses thoraciques et dorsales. Le malade reste alité moins de la moitié du temps. Il éprouve une discrète asthénie. Les clichés du squelette visualisent des microgéodes sur le crâne, un aspect flou et irrégulier de la trame osseuse du bassin, associant hypercondensation et lacunes, un aspect verrouillé du rachis, une vertèbre L₁ borgne. Le diagnostic de maladie de Kahler est finalement assuré par la biologie, l'immunoélectrophorèse notamment. Un traitement par le melphalan est entrepris, le 5/4/66, à la dose de 8 mg/J. pendant 9 jours, puis à la dose moitié (4 mg/J.) après un arrêt d'une semaine. Le 1/7/66, le malade a pris 262 mg de ce médicament. Ses douleurs ont disparu, autorisant la reprise d'une certaine activité.

Le 19/9/66, la chimiothérapie est stoppée (dose totale de melphalan reçue : 418 mg). Une rechute douloureuse impose la reprise du traitement le 4/10/66 (4 mg/J. durant 8 jours, puis 2 mg/J.). A partir de décembre 1966, on ajoute une corticothérapie quotidienne.

Le melphalan est arrêté au mois d'avril 67 et remplacé par le cyclophosphamide car les manifestations algiques ont resurgi. Le 30/6/67, la poursuite de ce dernier est contre-indiquée par l'apparition d'une leucopénie (la dose totale de cyclophosphamide reçue s'élève alors à 4,5 g). Malgré le traitement, les douleurs se sont exacerbées et l'état général s'est détérioré.

Le malade est réhospitalisé, le 31/7/67, pour un épisode oligurique. Une infection pulmonaire se déclare ensuite le 8 août, nécessitant l'institution d'une antibiothérapie. Début septembre, le patient est autorisé à quitter le Service mais, dès la fin du mois, il se plaint de douleurs diffuses, assez vives, et décède rapidement.

EN RESUME, il s'agit d'un γ G myélome détecté chez un homme de 60 ans. Une chimiothérapie, à base de melphalan, modifie de manière très nette la symptomatologie subjective au bout de quelques semaines, mais est sans effet sur le syndrome biologique. Une seconde tentative faite avec le cyclophosphamide ne s'avère pas plus efficace.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.			Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée ml/mn	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A. %	γ %				
18/03/66	58	3,6 M.	8.000		29,5	109		45,5	0,25	63	0,16	0
au 23/04/66	80	3,3 M.	7.600			104	32,5	45				
31/07/67												
au 4/09/67	89	3,3 M.	6.800	77		120	30,5	35,5	0,60	23	0,28	0

M.7. OBSERVATION N°11806

Monsieur BER... Albert, 63 ans, est hospitalisé, le 29/1/66, pour des lombo-cruralgies apparues quatre ans auparavant. Depuis un mois, leur intensité impose un alitement permanent. Chez ce malade atteint d'un diabète léger, les radiographies montrent une déminéralisation rachidienne avec tassement des vertèbres D11, D12, L1, L4, des géodes crâniennes à l'emporte pièce et des lacunes au niveau de l'extrémité supérieure du fémur. A l'immunoélectrophorèse existe une nette diminution des γA , γG , γM globulines compatible avec le diagnostic de myélome. De plus, on remarque une hypercalciurie et une hypercalcémie à 126 mg/l, à laquelle on rattache la polyurie et les vomissements que présente le patient. Il est mis, le 18/2, au melphalan : 10 mg/J. durant 10 jours, puis 2 mg/J. à partir du 28/2. Le 21/3, la chimiothérapie est arrêtée à la dose totale de 144 mg, une leucopénie associée à une thrombopénie étant apparues. La calcémie n'ayant pas baissé, on utilise alors la prednisone à raison de 30 mg/J. L'effet est rapide et la normalisation du calcium sanguin obtenue en dix jours. Le syndrome douloureux n'ayant nullement été amélioré et la chute pondérale se poursuivant, on décide de mettre le malade au cyclophosphamide (100 mg/J.). Deux jours plus tard, le malade meurt brutalement dans la nuit du 14 au 15/5/66.

EN CONCLUSION, il s'agit d'un homme de 63 ans, dont la maladie de Kahler comporte la particularité de s'accompagner de troubles du métabolisme phospho-calcique. Ils sont corrigés par la corticothérapie et non par le melphalan. Ce dernier est prescrit durant 33 jours, ce qui représente une dose totale de 144 mg. Il n'a eu aucun effet sur l'évolution et le résultat est un échec.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^{ère} H	N.F.S.		Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE				Urée g/l.	C. Urée ml/mn	Alb. g/24H	PBJ	C. émie mg/l
		GR/mm ³	GB/mm ³		PT g/l	A. %	β %	γ %					
29/01/66	45	4,1 M.	5.400	34	56,6	55,6	15,4	4,5	0,40		0	0	126
au	16	3,6 M.	3.000		58,7	61	14,3	11	0,40	85,7	0	0	111
14/05/66	20				53,1	55	13,3	6,7	0,25	60,5		treces	102

M.8. OBSERVATION N°12002

Monsieur BUR... Albert, 83 ans, se plaint, depuis 1963, de lombalgies qui apparaissent et disparaissent sans cause précise. A partir de 1965, elles deviennent permanentes, s'aggravant peu à peu, et finissent par clouer le malade au lit. L'état général s'altère de manière prononcée et une hospitalisation devient nécessaire le 19/4/66.

Un faisceau de preuves assure le diagnostic de maladie de Kahler : sur les radiographies : nombreuses géodes crâniennes, déminéralisation et lacunes au niveau du rachis dorso-lombaire, fracture pathologique des dernières côtes, aspect ostéoporotique et microgéodique du bassin; plasmocytose médullaire, pic de γ -globulines à l'électrophorèse et paraprotéine γG à l'immunoélectrophorèse. On note une atteinte rénale modérée. Le malade est mis au melphalan le 6/5/66 : 6 mg/J. durant 16 jours, puis 2 mg/J. Devant l'apparition d'une leucopénie, le traitement est arrêté le 12/6 à la dose totale de 112 mg. A l'issue de cette cure, l'état général ne s'est pas amélioré, les douleurs osseuses ont peu diminué. Elles s'exacerbent, d'ailleurs à nouveau, rapidement et, ni les corticoïdes, ni le cyclophosphamide ne peuvent enrayer l'évolution.

EN RESUME, il s'agit d'un homme de 83 ans ayant un γG myélome avec atteinte rénale, traité par le melphalan durant 37 jours (112 mg), laps de temps au bout duquel apparaissent des signes de toxicité médullaire. Quant au résultat, il est très médiocre, tant du point de vue clinique que biologique.

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^è H	N.F.S.			Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée %	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A. %	γ %				
19/04/66	62	2,7 M.	8.200	60	23,5	94	35,5	46	0,60	33	0	0
au 29/07/66	123	3,07 M	5.600	66		96	25	55	0,70	33	0,12	0

M.9. OBSERVATION N°12.081

Monsieur WITT... Jean, est âgé de 40 ans; le début de ses troubles semble remonter à mars 1963. En effet, à cette époque, lors d'un match de football, apparaît brutalement une dorsalgie vive irradiant en ceinture. Elle s'atténue au bout d'une quinzaine de jours, pour réapparaître quelques mois plus tard, s'accompagnant alors d'une asthénie et d'un amaigrissement prononcé (10 Kg. en cinq mois). Une gibbosité dorsale correspondant à un tassement de la vertèbre D10 fait pratiquer une biopsie chirurgicale en novembre 63. Il s'agit d'un plasmocytome solitaire (l'électrophorèse et la ponction sternale sont strictement normales). Le malade est immobilisé dans une coquille plâtrée jusqu'en mars 64, ainsi que radiothérapé localement. L'indolence est obtenue et une reprise de l'activité professionnelle possible en avril 64.

C'est en octobre 65 que va se révéler la généralisation, à savoir altération de l'état général, accélération de la V.S. (97 mm à la première heure), perturbation pour la première fois de l'électrophorèse (PT = 95 g/l., 37% de γ -globulines), lésions géodiques sur le bassin et les os longs. Une tentative de traitement par le cyclophosphamide, mi-mars 66, se solde par un échec du fait d'une intolérance tant digestive que hématologique.

Le 23/5/66, le malade est hospitalisé dans le Service où l'immunoélectrophorèse confirme qu'il s'agit d'un γ G myélome. Le melphalan est entrepris le 10/6/66 : 4 mg./J. pendant une semaine, 6 mg./J. les 10 jours suivants, puis 4 mg./J. jusqu'au 24/7/66 et enfin 2 mg./J. à partir de cette date.

Au mois de septembre 66, le malade a pris 288 mg. de melphalan sur 90 jours. Son état général s'est amélioré, ses douleurs ont disparu. Il existe une anémie (3 millions de GR/mm³) que l'on essaie de réparer par quelques transfusions. Le chiffre de leucocytes oscille entre 2.600 et 4.000/mm³.

Un bilan est pratiqué au cours d'une deuxième hospitalisation du 20/11/67 au 1/12/67. Bien que l'état clinique soit satisfaisant, la plasmocytose médullaire à 18% seulement, les images radiologiques stables, la V.S. demeure très accélérée et les perturbations électrophorétiques sont importantes. Les anomalies sanguines sont attribuées à la thérapeutique cytostatique que l'on décide cependant de continuer à la même dose (2 mg./J.). A cette époque, la dose de melphalan reçue s'élève à 1.158g. sur 525 jours.

Le malade continue à être suivi régulièrement en consultation. Le 26/6/70, il se porte toujours bien. Sa vitesse de sédimentation est parfaitement stable et normale (9 mm à la première heure). Il en va de même de l'hémogramme avec une formule rouge qu'on peut juger satisfaisante et du leucogramme qui témoigne à la fois de l'efficacité et de la bonne tolérance du traitement que l'on poursuit à raison de 2 mg. tous les deux jours. Depuis le dernier séjour dans le Service qui remonte à la fin de l'année 67, l'évolution n'a été troublée que par quelques épisodes infectieux tant urinaires que pulmonaires.

.../...

[illegible]

M.10. OBSERVATION N°13077

Madame GOU... Julienne, 70 ans, est hospitalisée le 17/5/65 pour un syndrome douloureux diffus, apparu depuis le mois de février de la même année et accompagné d'une asthénie modérée. Les explorations radiologiques mettent en évidence une petite lacune au niveau du crâne et du gril costal droit, une déminéralisation du bassin avec aspect vermoulu des branches ischio-pubiennes, et les examens biologiques affirment rapidement l'existence d'un γ G myélome. Il existe une insuffisance rénale discrète. Une alopecie et une leucopénie contraignent à arrêter la prescription du cyclophosphamide commencée le 31/5/65. Elle est remplacée par une corticothérapie (prednisone : 40 mg./J.) qui améliore l'état général.

Une réhospitalisation le 5/8/65 est motivée par un épisode d'infection pulmonaire sérieux à bacilles de Friedlander, compliqué bientôt d'une septicémie. A partir du 25/9/65, on met la malade au melphalan : 10 mg./J. durant 9 jours, 1,5 mg./J. pendant trois jours, puis 2 mg. tous les deux jours. On doit interrompre la chimiothérapie le 26/10/65 devant l'apparition d'un purpura et d'une chute des G.B. à 600/mm³. Les douleurs osseuses ont disparu et le bilan biologique de sortie affirme une nette régression des anomalies initiales. Le traitement, à la sortie du Service le 19/2/66, consiste seulement en une hormonothérapie mâle.

Un bilan est fait à l'occasion d'une troisième hospitalisation le 1/10/68. L'état de la patiente demeure très satisfaisant. L'ascension du poids se poursuit. On note quelques douleurs lombaires et cervicales, mais la V.S. oscille entre 5 et 20 depuis trois ans. L'amélioration de la fonction rénale enregistrée en 65 n'a été que passagère. On décide cependant d'entreprendre une nouvelle cure de melphalan à raison de 4 mg/semaine à partir du 29/11/68.

La malade est admise dans le Service le 13/1/70 pour un troisième séjour. Elle se plaint de douleurs iliaques gauches et costales isolées. Les radiographies squelettiques ne montrent pas de modification des images ostéolytiques visibles sur les précédentes séries. La V.S. s'est un peu accélérée et la touche rénale s'est accentuée. Le traitement paraissant bien toléré, on décide de le poursuivre à la même posologie.

Le 12/6/70, la patiente est revue en consultation. La douleur localisée à l'aile iliaque droite persistant toujours, on envisage une radiothérapie locale dans un but antalgique.

EN RESUME, il s'agit d'un γ G myélome chez une femme de 70 ans, traité neuf mois après son début par le melphalan. Une première cure de 114,5 mg., interrompue au bout d'un mois en raison d'une intolérance hématologique, est suivie d'une amélioration significative tant clinique que biologique durant environ deux ans. Actuellement, l'état de la malade est assez satisfaisant, bien que sa fonction rénale soit modérément perturbée. Cette dernière n'a pas été sensiblement modifiée par une deuxième cure de melphalan de 336 mg. sur 590 jours.

(Voir Tableau)

Tableau de M.10. OBSERVATION N°13077

HOSPITALISATION	V.S. mm/1 ^à H	N.F.S.			Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée %	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A%	γ%				
17/ 5/65 au 5/ 7/65	32 30	3,8 M. 3,7 M.	4.600 4.360	75 73	24,5	80 86	39 40	33 42	0,40	40,5	0,63	0
5/ 8/65 au 19/ 2/66	90 25	4,8 M. 3,6 M.	11.600 4.200	70	3,5	63	57	18	0,35	46,5	0	0
1/10/68 au 11/10/68	16	4,9 M.	5.000	75	16,5	78	39	30	0,45		0,20	0
13/ 1/70 au 24/ 1/70	48	4,2 M.	2.200	76		75,5	52	26	0,45	39	0,70	0

M.11. OBSERVATION N°14680

Monsieur RAV... Robert, 67 ans, est hospitalisé le 5/1/68 pour des dorso-lombalgies datant de 6 mois. Le malade est fatigué et son poids a chuté. Dans ses antécédents, on relève de nombreux épisodes d'infection pulmonaire. La biologie est typique de myélome, il existe même une plasmocytose sanguine à 9%. Les radiographies visualisent des tassements multiples en D7, D11, D12, des microgéodes sur le bassin, des lacunes crâniennes. Un semi d'opacités persistantes sur les clichés de poumons fait envisager la possibilité de tumeurs plasmocytaires. Le siège périphérique des lésions et l'état du patient contre-indiquent une bronchoscopie. Le melphalan est prescrit à partir du 27/1/68 jusqu'au 16/2/68 : 6 mg/J. durant 17 jours, puis 2 mg/J. les 4 jours suivants. Il est associé à 12 mg. de méthylprednisolone. Au mois de mars, la reprise de la chimiothérapie ne peut être poursuivie plus de deux jours en raison d'une leucopénie (880 GB/mm³). Lorsque le malade sort le 27/3/68, ses douleurs se sont atténuées, il a grossi de 2 Kg. Les examens de laboratoire se sont légèrement améliorés, en particulier les γ -globulines ont diminué.

Une rechute douloureuse et biologique motive la réhospitalisation le 4/6/69. Il existe un syndrome pyramidal. A l'examen des urines on détecte la présence d'une P.B.J. Le malade est remis aux corticoïdes et au melphalan le 29/6/69 (en alternance : 4 mg/J., 2 mg/J.). Le traitement est arrêté le 12/7/69. Une électrophorèse faite le 29/7 est caractéristique d'un γ G myélome. Le 28/8, l'évolution est émaillée d'une infection pulmonaire rapidement jugulée par les antibiotiques. Le 8/9/69, le patient quitte le Service. L'état douloureux s'est atténué et la V.S. est passée de 144 mm à la première heure à 54. Le pic de γ -globuline a diminué d'environ 30%. La tolérance du melphalan est à peu près satisfaisante, plus que ne le laissait penser la leucopénie obtenue rapidement l'année précédente, mais avec des doses, il est vrai, moins prudentes. On envisage, en conséquence, de le recommencer ultérieurement et de ne prescrire qu'une corticothérapie quotidienne associée à un anabolisant.

Du 2 au 28/11/69, la chimiothérapie est reprise, à raison de 2 mg tous les deux jours, mais arrêtée momentanément du fait d'une chute des G.B. à 2.600/mm³. Elle est ensuite prescrite à la dose de 2 mg tous les 4 jours.

Le 15/5/70, l'état clinique du malade revu en consultation reste stationnaire, de même que son état neurologique.

AU TOTAL, il s'agit d'un homme de 67 ans traité à deux reprises par le melphalan pour un myélome γ G avec P.B.J. Bien que ces deux cures aient été brèves (110 mg sur 21 jours d'une part et 42 mg sur 14 jours d'autre part), elles semblent avoir induit à chaque fois une amélioration partielle de la maladie.

(Voir Tableau)

Tableau de M.11. OBSERVATION N°14680

HOSPITA- LISATION	V.S. mm/1 ^e H	N.F.S.			Plasm. médul. %	ELECTROPHORESE			Urée g/l.	C. Urée ml/mn	Alb. g/24H	PBJ
		GR/mm ³	GB/mm ³	Hb%		PT g/l	A%	γ%				
5/ 1/68	148	2,1 M.	4.200	45	71,5	134,5	35	53	0,70	58,5	0	0
au	136	3,3 M.	5.600	58		100	33,5	50				
27/ 3/68	120				31	100	34	44			0	0
4/ 6/69	144	2,6 M.	4.600	50		116	34	56	0,50	38,5	0,05	+
au												
8/ 9/69	45	2,9 M.	4.200	56		106	40	40	0,90			

ANALYSE DES RESULTATS ET COMMENTAIRES

I) - COMPARAISON D'ENSEMBLE DES GROUPES

Dans un premier temps, nous avons cherché à savoir si les trois groupes de malades, composés respectivement de 19 sujets témoins, 15 soumis au cyclophosphamide, 11 au melphalan, et qui n'avaient pas été initialement randomisés, représentaient trois lots homogènes susceptibles d'être comparés entre eux. Pour ce faire, nous avons utilisé un certain nombre de paramètres que nous allons examiner successivement.

1) - AGE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

La moyenne d'âge est pratiquement identique dans les trois groupes : 60,4 ans dans celui des témoins, 64,2 ans dans celui du cyclophosphamide et 61,1 ans dans celui du melphalan. (*Voir tableaux 3 et 4 et histogrammes*)

2) - SEXE

La répartition des sexes est inégale dans les trois séries de patients. En effet, s'il n'y a qu'une légère prédominance de femmes dans la série témoin et d'hommes dans celle du cyclophosphamide, la prépondérance masculine est forte, par contre, dans la série du melphalan (*voir tableaux 3 et 4*). Cependant, diverses publications, dont nous reparlerons ultérieurement lors de la revue de la littérature, prouvant que le facteur sexe est sans incidence pronostique, nous estimons être autorisés à n'en pas tenir compte.

3) - INTERVALLE DE TEMPS ENTRE LES PREMIERS SYMPTOMES ET LE TRAITEMENT

L'intervalle de temps moyen entre les premiers symptômes et le traitement est semblable chez les malades témoins et chez ceux recevant du cyclophosphamide, puisqu'étant respectivement de 14,1 et 14,3 mois. Il est légèrement supérieur chez les sujets soumis au melphalan : 17,4 mois. (Voir tableaux 5, 6, 7 et 8)

4) - SIGNES CLINIQUES, PHYSIQUES ET RADIOLOGIQUES LORS DU DIAGNOSTIC

Les lésions osseuses visualisées sur les clichés radiographiques sont identiques dans les trois lots de malades, alors que les manifestations douloureuses et l'altération de l'état général se rencontrent un peu moins fréquemment chez les patients qui ont bénéficié du cyclophosphamide que chez ceux des deux autres séries. (Voir tableaux 9 et 10)

5) - INSUFFISANCE RENALE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

Le groupe de malades ayant reçu du cyclophosphamide est caractérisé par la rareté de l'insuffisance rénale. Celle-ci est plus fréquente dans le groupe des sujets traités par le melphalan, mais reste néanmoins modérée. Elle est plus prononcée chez les patients témoins. (Voir tableau 10)

6) - TYPE DE MYELOME

47,4 % des malades témoins ont une protéinurie de Bence Jones, alors qu'elle n'existe que dans 26,6 % des cas dans la série du cyclophosphamide et dans 9,1 % des cas dans celle du melphalan. Les myélomes γA sont les plus nombreux dans le groupe des patients ayant reçu du cyclophosphamide (le type exact de la paraprotéine ne peut être précisé chez les témoins, les explorations immunoélectrophorétiques n'ayant pas été pratiquées chez la quasi totalité d'entre eux). (Voir tableau 3 et tableau page suivante)

Série TEMOIN		
	Nombre de malades/Total	%
Y	13/19	68,4
B	4/19	21,1
BJ	9/19	47,4

Série du CYCLOPHOSPHAMIDE		
	Nombre de malades/Total	%
YG	10/15	66,7
YA	5/15	33,3
BJ	4/15	26,6

Série du MELPHALAN		
	Nombre de malades/Total	%
	9/11	81,8
	1/11	9,1
	1/11	9,1

7) - SIGNES BIOLOGIQUES LORS DU DIAGNOSTIC

Les taux moyens de protides sont semblables chez les malades témoins et chez ceux recevant du melphalan, ils sont un peu plus faibles chez les sujets traités par le cyclophosphamide.

La concentration moyenne de la paraprotéine est un peu plus élevée dans le groupe du melphalan que dans celui du cyclophosphamide : 43,4 g. contre 39,5 g.; cette valeur ne peut être appréciée dans la série témoin, les taux de paraprotéine ne figurant pas dans les dossiers des malades. (Voir tableau 10)

8) - TRAITEMENTS

Les patients recevant du melphalan ont été les plus corticothérapés (91% des cas) et ceux traités par le cyclophosphamide les moins (46,6% des cas); les malades témoins l'ont été dans 73,7% des cas.

63,1% des sujets témoins et 66,6% des sujets traités par le cyclophosphamide ont été soumis à une hormonothérapie mâle ou femelle contre 54,5% de ceux recevant du melphalan.

Une radiothérapie locale a été appliquée avec une fréquence à peu près égale dans les trois séries (série témoin : 15,8% des cas, série du cyclophosphamide : 20% des cas, série du melphalan : 18,2% des cas). (Voir tableau 11)

La comparaison de ces trois lots de malades n'a donc, dans l'ensemble, pas fait apparaître de dissemblance notable en ce qui concerne l'âge, le délai entre le premier symptôme et le premier traitement, les découvertes cliniques et radiologiques lors du diagnostic, les thérapeutiques reçues, autres évidemment que les agents alkylants. Il semble, par contre, hormis le facteur sexe dont nous avons déjà mentionné ne pas tenir compte, que l'insuffisance rénale et la protéinurie de Bence Jones soient plus fréquentes chez les malades témoins, que les signes biologiques spécifiques soient un peu plus intenses dans les groupes des témoins et du melphalan que dans celui du cyclophosphamide. Bien que ces différences ne soient pas très marquées, la série du cyclophosphamide nous paraît finalement la moins évolutive et il n'est peut-être pas exclu que la réputation d'efficacité du melphalan sur les paramètres biologiques ait joué un certain rôle de sélection.

II) - DE LAIS DE SURVIE

1) - ETUDE DE LA SURVIE EN FONCTION DE LA NATURE DU MEDICAMENT EMPLOYE

Tous les malades, dans chaque série, ont été suivis jusqu'à leur décès ou, au moins, jusqu'au 24^{ème} mois suivant l'institution de la thérapeutique. Comme la date d'application de celle-ci diffère évidemment dans le groupe témoin et dans celui des agents alkylants, il en résulte que la plupart des myélomes de cette dernière série passe après deux ans d'évolution dans la catégorie des reculs insuffisants. Aussi ne pouvons-nous valablement comparer ces lots après ce délai. La planche 1 visualise la décroissance des survivants en fonction du temps à partir du début du traitement. La planche 2 représente le pourcentage de malades vivants par rapport au nombre de malades suivis. Ces diverses courbes font apparaître une différence entre les séries témoin, du melphalan et du cyclophosphamide, avec un certain avantage en faveur de cette dernière surtout. Le manque de recul ne nous permettant pas d'évaluer la moyenne de survie pour chaque groupe, nous avons déterminé la

médiane de survie (temps au bout duquel 50% des malades considérés sont morts). Elle est de 10,2 mois chez les patients témoins, 19 mois chez ceux recevant du melphalan et 32,5 mois chez ceux bénéficiant du cyclophosphamide. Ces valeurs ont été rassemblées dans le tableau 8, de même que les durées de survie médiane à partir des premiers symptômes et du diagnostic déterminées sur les graphiques 3, 4, 5, 6 qu'il nous a paru intéressant de tracer également. Dans les tableaux 12, 13, 14, 15, 16 et 17 nous avons réuni les diverses données, qui nous ont permis d'effectuer la construction de toutes ces courbes.

2) - ETUDE DE LA SURVIE EN FONCTION DES CONDITIONS D'APPLICATION DU TRAITEMENT ET DE SON EFFICACITE

a) en fonction du délai du traitement

S'il n'apparaît pas de disparité entre les intervalles de temps allant des premiers symptômes au début du traitement dans les lots de malades recevant ou non des agents alkylants, nous constatons, par contre, qu'au sein de chaque groupe certains sujets ont été traités nettement plus tard que d'autres. Nous avons donc essayé de comparer les espérances de vie des patients traités moins de six mois après l'apparition des premiers signes cliniques à celles de ceux traités plus d'un an après. L'examen du tableau 18 ne nous a pas permis d'établir une relation de dépendance entre la durée de survie après institution de la thérapeutique et la durée d'évolution avant celle-ci.

b) en fonction de l'efficacité du traitement

Nous avons voulu également étudier si le temps de survie était lié à la qualité du résultat clinique et biologique obtenu par le traitement. Cette appréciation ne s'est avérée possible que dans les séries du cyclophosphamide et du melphalan, les éléments de surveillance étant par trop fragmentaires chez les malades témoins.

Les résultats globaux ont été estimés de la manière suivante :

- résultat net : gain de 2 ou 3 points, ou retour à 0 dans l'échelle d'activité, diminution de la paraprotéine sanguine ou urinaire d'au moins 30%, diminution de la plasmocytose d'au moins 50%, ou, à défaut de contrôle du myélogramme, diminution de la paraprotéine d'au moins 50%, clearance de l'urée dans les limites de la normale.

- résultat partiel : gain de 2 ou 3 points, ou retour à 0 dans l'échelle d'activité avec ou sans modification partielle des paramètres biologiques.

- échec : les autres cas.

Ces résultats sont groupés dans le tableau 19. Ils sont très similaires pour chacun des deux agents alkylants.

	NET	PARTIEL	ECHEC
Cyclophosphamide (13 malades*)	3 (23,1%)	7 (53,9%)	3 (23,1%)
Melphalan (11 malades)	2 (18,2%)	7 (63,6%)	2 (18,2%)

Tableau 19 : Résultats globaux

(* 2 malades ont été éliminés pour insuffisance d'information)

Sur le tableau 20, il apparaît que la durée de survie n'est pas rigoureusement liée à la qualité du résultat thérapeutique obtenu. Un échec complet est cependant souvent l'indice d'une mort précoce.

(Voir tableau 20 page suivante)

	NET	PARTIEL	ECHEC
Décès avant 6 mois	0	1	3
Décès de 6 mois à 1 an	1	1	1
Décès de 1 an à 2 ans	2	2	1
Survie de plus de 2 ans	2	10	0

Tableau 20

Date du décès en fonction du résultat thérapeutique

(2 malades, dont le résultat global n'a pu être évalué, ont été éliminés)

Comme l'illustrent le tableau 21 et le graphique 7 où sont groupés les résultats des agents alkylants, les médianes de durée de vie, assez proches pour les malades ayant obtenu un résultat net (36 mois) et un résultat partiel (30,5 mois), sont très supérieures à celle des sujets n'ayant pas eu de modification des paramètres cliniques et biologiques (27 mois). L'étude séparée des résultats de chacun des produits (*tableau 21 et planches 8 et 9*) montre que, si le temps de survie médian des patients ayant obtenu du cyclophosphamide un résultat net (36 mois) ou partiel (32,5 mois) est supérieur à celui des groupes homologues de malades traités par le melphalan (respectivement 20 et 21,5 mois), il est également un peu différent pour les lots n'ayant obtenu aucun résultat (4,2 mois avec le cyclophosphamide, 2,5 mois avec le melphalan). Il est donc possible, par conséquent, que la disparité des espérances de vie soit due, en grande partie, à la plus grande gravité des myélomes qui ont été soumis au melphalan, comme le soulignait d'ailleurs notre analyse comparative préalable.

Parmi les patients répondant favorablement aux agents alkylants, certains ont une durée de vie nettement supérieure à celle d'autres malades, puisque dépassant cinq ans. Cependant, nous ne pensons pas qu'il soit possible

d'en attribuer réellement le mérite à la drogue administrée, car, parmi notre lot de sujets témoins, certains ont également une survie anormalement prolongée, allant jusqu'à neuf ans. Probablement faut-il introduire ici la notion de génie évolutif de la maladie et considérer ces cas comme une exception à la règle générale.

3) - INFLUENCE SUR LA SURVIE DE PARAMETRES SANS RAPPORT AVEC LE TRAITEMENT

Il nous a paru intéressant de profiter de notre matériel pour étudier l'influence sur la survie d'un certain nombre de paramètres tels que l'âge, le type antigénique de la paraprotéine myélomateuse, l'insuffisance rénale, la protéinurie de Bence Jones.

a) Survie et âge

Arbitrairement, nous avons considéré les espérances de vie des sujets de moins et de plus de 60 ans et n'avons pas remarqué de différence nette entre ces deux tranches d'âge. (Voir tableau 22)

b) Survie et type antigénique de la paraprotéine myélomateuse

De même avons-nous comparé les durées de survie des myélomes de type γG et γA . Elles étaient en moyenne respectivement de 49 et 36,4 mois à partir des premiers symptômes. Cette disparité des espérances de vie paraît importante, cependant, nous nous garderons de conclure hâtivement, car nous remarquons, d'une part, que le nombre de myélomes γA est très restreint, ce qui ôte de la valeur à notre comparaison et, d'autre part, que l'un des plasmocytomes γG a évolué durant dix ans, ce qui est assez exceptionnel et fausse la moyenne des résultats en la rehaussant notablement. Si nous excluons ce sujet, celle-ci se chiffre alors à 44,9 mois. (Voir tableau 23)

Deux parmi nos 45 malades, dont l'un était sous cyclophosphamide, présentaient une protéinurie de Bence Jones isolée. Ils vécurent respectivement 10 et 64 mois après l'apparition des premiers signes cliniques. Là encore, le nombre très réduit des patients ne nous permet pas de juger. Quant à l'influence du type antigénique des chaînes légères sur la survie, elle n'a pu être étudiée, celui-ci n'ayant pas été déterminé.

c) Survie et insuffisance rénale

Nous avons également comparé les survies des sujets insuffisants rénaux et indemnes de toute atteinte rénale et, pour ce faire, avons constitué deux lots de malades sans distinction du traitement reçu. Il est apparu que, chez les premiers, le temps de survie moyen était de 33,4 mois à dater des premiers symptômes, alors qu'il s'élevait à 41,9 mois chez les seconds. Si, dans ce dernier groupe de patients, pour éviter de fausser les résultats, nous retirons deux sujets faisant exception, car encore en vie 9 et 10 ans après le début apparent de la maladie, la durée de survie moyenne n'est plus que de 37,2 mois. Cependant, même dans cette deuxième éventualité, l'existence d'une atteinte rénale dès le diagnostic nous semble revêtir un caractère péjoratif, car aggravant le pronostic.

Dans la série des insuffisants rénaux, cinq malades avaient une protéinurie de Bence Jones. Leur moyenne de survie était de 27,3 mois. Elle se chiffrait à 31,5 mois dans l'autre groupe où figuraient six sujets ayant une protéinurie thermo-soluble. (*Voir tableau 24*)

d) Survie et protéinurie de Bence Jones

Nous avons aussi comparé les espérances de vie des patients avec ou sans protéinurie de Bence Jones, sans tenir compte de la présence éventuelle d'une insuffisance rénale ou de la thérapeutique administrée. Nous avons constaté que la durée de survie moyenne était de 29,4 mois chez les premiers et de 43,6 mois chez les seconds. Si, comme précédemment, nous excluons de ce dernier groupe les deux myélomes ayant une évolution exceptionnellement longue (9 et 10 ans), nous obtenons un délai de survie de 38,9 mois. Considérés comme tels, ces chiffres plaident donc, semble-t-il, en faveur d'une sévérité plus grande des plasmocytomes comportant une protéinurie thermo-soluble. (*Voir tableau 24 bis*)

III) - COMMENTAIRES

Lorsqu'on examine l'évolution générale de plusieurs cas de myélome, on est vite étonné de la variabilité de cette évolution qui peut s'étendre de quelques mois à plus de dix ans. On conçoit donc aisément, dans ces conditions, les difficultés d'une estimation de la durée de survie, pour laquelle il faut disposer notamment d'une série suffisante.

Les principaux travaux de la littérature, dont nous allons procéder à une revue, en sont le reflet. (*Voir tableaux récapitulatifs 25 à 32*)

Ainsi, dès 1928, GESCHICKTER et COPELAND (81) soulignèrent le caractère uniformément défavorable du myélome, puisque, dans leur série de 425 cas comprenant les cas exploitables répertoriés depuis 1848 dans diverses publications et 13 cas personnels, la durée moyenne de la maladie était de deux ans environ à dater du diagnostic. Deux patients vécurent plus longtemps, soit 5 ans 1/2. En 1939, BATTS (20) rapportait l'observation d'une femme dont le plasmocytome avait évolué durant 14 ans 1/2, tandis que, dans un lot de 40 malades, la mort survenait en moyenne 15 mois après reconnaissance de l'affection. Ce délai n'était que de 10 mois dans la série de 83 myélomes publiée par BAYRD et HECK en 1947 (21) et un peu supérieur dans celle de BROWNELL (44). En 1956, VIDEBAECK et JOHANSEN (193) conclurent, à propos d'une étude portant sur 80 cas de maladies de Kahler, que le sexe n'avait aucune influence sur la durée moyenne de survie, puisqu'elle était de 25 mois pour les hommes et de 27 mois pour les femmes à partir des premiers symptômes, alors que la mortalité était nettement plus élevée chez les sujets âgés de plus de 60 ans que chez ceux de moins de 60 ans. Dans la série de MARTIN et JOHNSON (131), les 68 patients décédèrent en moyenne 15,7 mois après le début apparent de la maladie. Dans 1 cas, la survie fut de 4 ans 1/2. La même année, KENNY et MOLONEY (104) publièrent des résultats pratiquement identiques à propos de 59 myélomes dont 37 furent traités par l'uréthane. Cependant, 3 malades faisaient exception, puisque, après 9 ans d'évolution, ils étaient toujours en vie. Ces auteurs étudièrent s'il existait une relation entre l'état de maturation des plasmocytes et le pronostic.

Les 3 cas ayant les cellules anaplasiques les plus nombreuses ne vécurent que 7 mois, alors que les 3 cas survivant plus de 9 ans avaient des plasmocytes mûrs. Cependant, la discordance était telle en ce qui concerne les cas intermédiaires qu'aucune conclusion ne pouvait être tirée. Plus péjoratives étaient les durées de survie des 238 myélomes de FEINLEIB et MacMAHON (75) puisqu'ils ne survivaient que 9,6 mois en moyenne après les premiers symptômes. Aucun fait convaincant ne fut découvert, prouvant qu'un diagnostic précoce était d'un quelconque bénéfice en ce qui concerne l'espérance de vie, ce qui rejoignait les conclusions de BATTIS (20) à ce sujet. La même année 60, OSGOOD (153) faisait état de 600 maladies de Kahler dont 567 colligées dans la littérature. La durée de vie moyenne était de 17 mois à partir des premiers signes apparents. En 1961, INNES et NEWALL (99) remarquèrent, à propos de 188 malades, que celle-ci était très semblable chez les sujets de plus et de moins de 60 ans, ce qui était en contradiction avec les affirmations de VIDEBAECK et JOHNSON (193) mentionnées ci-dessus. MASS (133), en 1962, compara dans une étude en double aveugle les effets de la prednisone et d'un placebo sur 65 patients. Le temps de survie fut identique dans chaque lot, soit 17 mois. OBRECHT et collaborateurs (149), dont les données corroboraient celles des précédentes publications, remarquaient cependant que, au-delà de 60 ans, le pronostic devenait plus fâcheux, alors que le sexe ne paraissait avoir aucune influence. Pour DRIVSHOLM et VIDEBAECK (69), l'évolution était plus sévère lorsque la paraprotéine était de type $\gamma 4$. En 1964, une étude coopérative (1) basée sur 185 cas de maladies de Kahler, dont 71% avaient été traités par l'uréthane, faisait état d'une survie médiane de 17 mois 1/2 à dater des premiers symptômes et, en 1966, une étude contrôlée par HOLLAND et collaborateurs (92) permettait de conclure à l'absence de modifications de la survie des myélomes soumis à cette drogue. L'année précédente, OWEN (157), dans une revue de 98 cas de plasmocytomes, mentionnait une évolution fatale, 19,6 mois en moyenne après les premières manifestations de la maladie. BERGSAGEL et collaborateurs, en 1967, obtinrent un résultat identique.

Ces divers chiffres nous renseignent donc utilement sur l'évolution spontanée du myélome, et il est intéressant de les confronter avec ceux

publiés dans les nombreux travaux consacrés aux agents alkylants depuis ces dix dernières années, et tout d'abord au melphalan, qui y occupe une place privilégiée.

Ainsi, en 1964, BERGSAGEL (28) rapportait une espérance de vie moyenne de 39,2 mois à partir des premiers symptômes chez 132 malades recevant du melphalan. Pour FINKEL (78), à propos de 28 myélomes, elle s'élevait à 42 mois chez les sujets dits "répondants" alors qu'elle n'était que de 23 mois chez les "non répondants". 64 patients traités par HOOSTRAGEN et collaborateurs (93) eurent un temps de survie médian de 23 mois à partir de l'institution de la thérapeutique. Aucune différence n'était notée en ce qui concerne le sexe et l'existence ou non d'une protéine de Bence Jones. Dans la série de MESHAKA (139) comportant 33 plasmocytomes, le taux de survie à 3 ans était encore de 38%, alors qu'il ne dépassait pas 8% avant l'emploi du melphalan. La survie médiane à partir du traitement était estimée par ALEXANIAN et collaborateurs (9) à 23 mois, allant de 9 mois pour les cas ne répondant pas à la thérapeutique à 41 mois pour les myélomes qui y étaient sensibles. Ces auteurs ne remarquaient aucune relation entre la survie et l'âge ou le sexe, mais soulignaient, par contre, l'exacte correspondance entre les données biologiques, notamment le taux de la paraprotéïnémie, et la prolongation de la durée de survie des myélomes qui répondaient au traitement. Remarquons que celui-ci consistait en l'administration de fortes doses de manière discontinue. En 1969, une enquête coopérative d'ALEXANIAN et collaborateurs (10) à propos de 48 cas de maladies de Kahler auxquelles étaient appliqués différents schémas thérapeutiques, faisait état d'une médiane de survie de 18 mois chez les sujets sous melphalan seul et de 24 mois chez ceux recevant l'association melphalan-prednisone à hautes doses. L'espérance de vie dont bénéficiaient les patients répondant au traitement était nettement supérieure à celle des cas classés comme échecs. De même que BERGSAGEL, MIGLIORE et GRIFFITH (29), ces auteurs signalaient l'influence du type antigénique des chaînes légères sur le mode de réponse au melphalan. En effet, leurs myélomes, avec protéine de Bence Jones isolée de type L, avaient le plus faible pourcentage de réponse au traitement et la survie la

plus courte (11 mois); ils avaient également la plus forte proportion d'insuffisance rénale. Aucune différence significative n'était constatée en ce qui concerne les plasmocytomes γG ou γA . Dans la série de 48 myélomes soumis à une thérapie discontinue, publiée par HOOSTRAGEN et collaborateurs (94), la même année, 50% des patients décédèrent 26 mois après l'institution de la chimiothérapie. La mortalité féminine était plus élevée que la masculine et cette différence semblait s'expliquer par le fait que la plupart des femmes appartenaient à des tranches d'âge où les survies étaient les plus courtes. Récemment, DRYLL et collaborateurs (70) évaluaient les effets du melphalan sur la durée de survie et, pour ce faire, comparaient 43 sujets bénéficiant de cette drogue à 57 n'en ayant pas reçu. Ces auteurs mettaient en évidence une différence significative des survies à 1, 2 et 3 ans, mesurées à partir du début du traitement entre les deux lots de malades. Ces données étaient en accord avec une étude de MacARTHUR et collaborateurs (126) concernant deux groupes de myélomes, dont l'un de 39 patients recevant du melphalan à une posologie faible (4 mg/J), continue, et l'autre de 28 témoins. Les médianes de survie évaluées à partir du diagnostic étaient respectivement de 31 mois et 6 mois. Cette différence était significative, d'autant que, au départ, l'analyse statistique très sérieuse, à laquelle on avait procédé, prouvait que les deux séries étaient comparables. Là aussi, les malades répondant à la thérapeutique avaient une espérance de vie meilleure (42 mois) que ceux qui y étaient insensibles (14 mois).

Le cyclophosphamide d'utilisation à peu près contemporaine a donné lieu à un moins grand nombre d'études systématiques. SCHUMACHER et collaborateurs (172), en 1962, publiaient 28 cas de myélomes dont 14 avaient reçu cet agent alkylant. En fait, dans 8 cas seulement, la dose administrée était adéquate. 22,1 mois après le diagnostic, tous les patients étaient encore vivants et leur état stationnaire. L'année suivante, RIVERS et PATNO (167) faisaient état d'une étude en double aveugle pratiquée chez 54 malades atteints de plasmocytome. La médiane de survie à dater du début du traitement était de 49 semaines chez ceux qui avaient bénéficié du cyclophosphamide et de 15 semaines chez ceux qui n'avaient reçu qu'un placebo.

En 1964, dans l'importante série de KORST (109), la durée de vie évaluée depuis le diagnostic était de 24,5 mois pour l'ensemble du groupe (207 cas), de 32 mois si on supprimait les malades ayant eu un traitement d'une durée inférieure à 60 jours. Elle n'était que de 9,6 mois dans un lot témoin (162 patients) non traité ou traité différemment et de 13,5 mois, mais à partir de l'institution de la thérapeutique, chez 70 malades ayant reçu de l'uréthane. SKOOG et ADAMS (183), à propos de 8 cas de myélomes qui avaient été soumis à des bilans calciques, phosphorés et azotés, mentionnaient une durée médiane de la maladie de 29,5 mois.

L'action de ces deux agents alkylants paraissant très analogue, il était, en conséquence, souhaitable de disposer d'études comparatives, effectuées dans des conditions identiques, de ces deux substances. Celles-là sont cependant exceptionnelles. Ainsi, LEONE et ALBALA (119), en 1945, concluaient à une efficacité semblable et à l'absence de résistance croisée. En 1968, GALTON et PETO (79) notaient une légère différence, mais non significative, entre les deux groupes de traitements. Plus récemment, RIVERS et PATNO (168) conduisaient une étude en double inconnue. 49 malades recevaient du cyclophosphamide (40 mg/10Kg de poids), 54 du melphalan (1 mg/10Kg de poids). La fréquence était voisine pour les rémissions partielles et légères obtenues avec les deux produits. La médiane de survie était de 13 mois avec le cyclophosphamide et 15,5 mois pour le melphalan, différence non significative. Remarquons l'espérance de vie relativement brève dans cette série qui met bien en évidence la nécessité de ces comparaisons.

Notre étude, dans l'ensemble, confirme les faits connus. La médiane de survie du lot de sujets témoins, évaluée à partir des premiers symptômes, est de 21 mois. Elle se situe donc dans la moyenne des chiffres répertoriés dans la littérature et est un peu plus favorable que dans la série d'OSGOOD (153). Elle est toutefois nettement moins élevée que celle des malades sous cyclophosphamide, estimée à 32,5 mois à dater du traitement, résultat qui apparaît ainsi supérieur à celui obtenu par KORST (109). Cependant, notons que le nombre restreint de nos malades ôte de la valeur à la comparaison. Dans le groupe de sujets recevant du melphalan, le temps

de survie médian est de 19 mois et se situe, de la sorte, à la limite inférieure des valeurs dont il est fait état dans les nombreux articles publiés jusqu'à présent. S'il existe une certaine disparité des durées de survie dans les deux lots d'agents alkylants, nous remarquons que la ressemblance est étroite, par contre, entre ces deux médicaments, en ce qui concerne les résultats obtenus, qu'il s'agisse d'amélioration nette, partielle, ou d'échec, et sur ce point nous sommes donc en accord avec les rares études comparatives, telle celle de RIVERS et PATNO (168), qui ont conclu à l'égale efficacité de ces deux produits. Comme BERGSAGEL, HOOSTRAGEN (93), ALEXANIAN (9 et 10) et MacARTHUR (126), nous constatons également que les sujets répondants au traitement vivent généralement plus longtemps que ceux qui y sont insensibles, et, là encore, notre expérience rejoint donc celle des autres auteurs. De même que VIDEBAECK et JOHNSON (193) et ALEXANIAN (9), nous pensons que l'âge ne semble pas avoir d'incidence pronostique. Par contre, lorsque nous découvrons une inégalité de survie des myélomes avec et sans protéinurie de Bence Jones, nous ne confirmons pas les affirmations d'HOOSTRAGEN et collaborateurs (93). Nous corroborons, cependant, celles de DRISHOLM et VIDEBAEK (69) qui estimaient que les plasmocytomes avec paraprotéine γA étaient d'une plus grande sévérité que ceux avec dysglobulinémie γG , mais ce n'est pas là soulignons-le l'avis d'ALEXANIAN et collaborateurs (10).

C O N C L U S I O N

Si le myélome pouvait être tenu pour une entité pathologique assez rare il y a une trentaine d'années, il ne peut plus être considéré comme tel aujourd'hui, grâce à une meilleure connaissance de ses symptômes et surtout grâce aux progrès des explorations paracliniques qui permettent son diagnostic. Or cette affection possède un pronostic redoutable, puisqu'il n'y a jamais eu de cas de guérison publiés. Son caractère de gravité étant mieux établi, la maladie de Kahler est devenue d'actualité par les problèmes thérapeutiques qu'elle soulève, car, jusqu'à présent, seuls le cyclophosphamide et le melphalan paraissaient capables d'en influencer favorablement le cours. En conséquence, il nous a donc semblé intéressant de vérifier la réalité de ces constatations.

Si le plasmocytome offre à la surveillance un certain nombre de paramètres biologiques, dont l'amélioration peut permettre d'évaluer l'efficacité des traitements, ceux-ci s'apprécient surtout par la comparaison des délais de survie des malades traités par rapport à ceux des sujets non traités ou traités différemment. Ainsi, dans ce travail, avons-nous cherché à comparer les durées de survie de myélomes recevant des agents alkylants (cyclophosphamide et melphalan) à celles de myélomes n'ayant pas bénéficié de ceux-ci à une époque antérieure. Les survies médianes obtenues sont respectivement de 32,5, 19 et 10,2 mois à dater de l'institution de la thérapeutique.

Ces chiffres considérés comme tels semblent d'abord suggérer l'efficacité des agents alkylants, ce qui, en dépit d'une légère inégalité de sévérité biologique mise en évidence lors de l'analyse comparative préliminaire et du caractère rétrospectif de notre étude, semble conforme aux données de la littérature. La constatation, par contre, d'une supériorité du cyclophosphamide sur le melphalan ne l'est pas, car la plupart des travaux ayant confronté les survies de patients soumis à ces deux produits ont conclu à leur égalité. Cependant, les signes d'évolutivité étant un peu plus prononcés dans la série du melphalan, nous sommes tenté de leur attribuer la responsabilité de cette disparité des espérances de vie.

Ainsi nous garderons-nous de tirer de cette étude une véritable certitude statistique sur la signification des résultats que nous avons observés, bien que leur analogie à ceux d'autres auteurs nous incite à penser que les maladies de Kahler que nous avons traitées par les agents alkylants ont tiré un certain bénéfice de ces thérapeutiques.

Vu le Président de Thèse

Pr. F. DELBARRE

Vu le Doyen
de la Faculté de Médecine
de Cochin - Port-Royal

Pr. F. DELBARRE

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Pr. MALLET

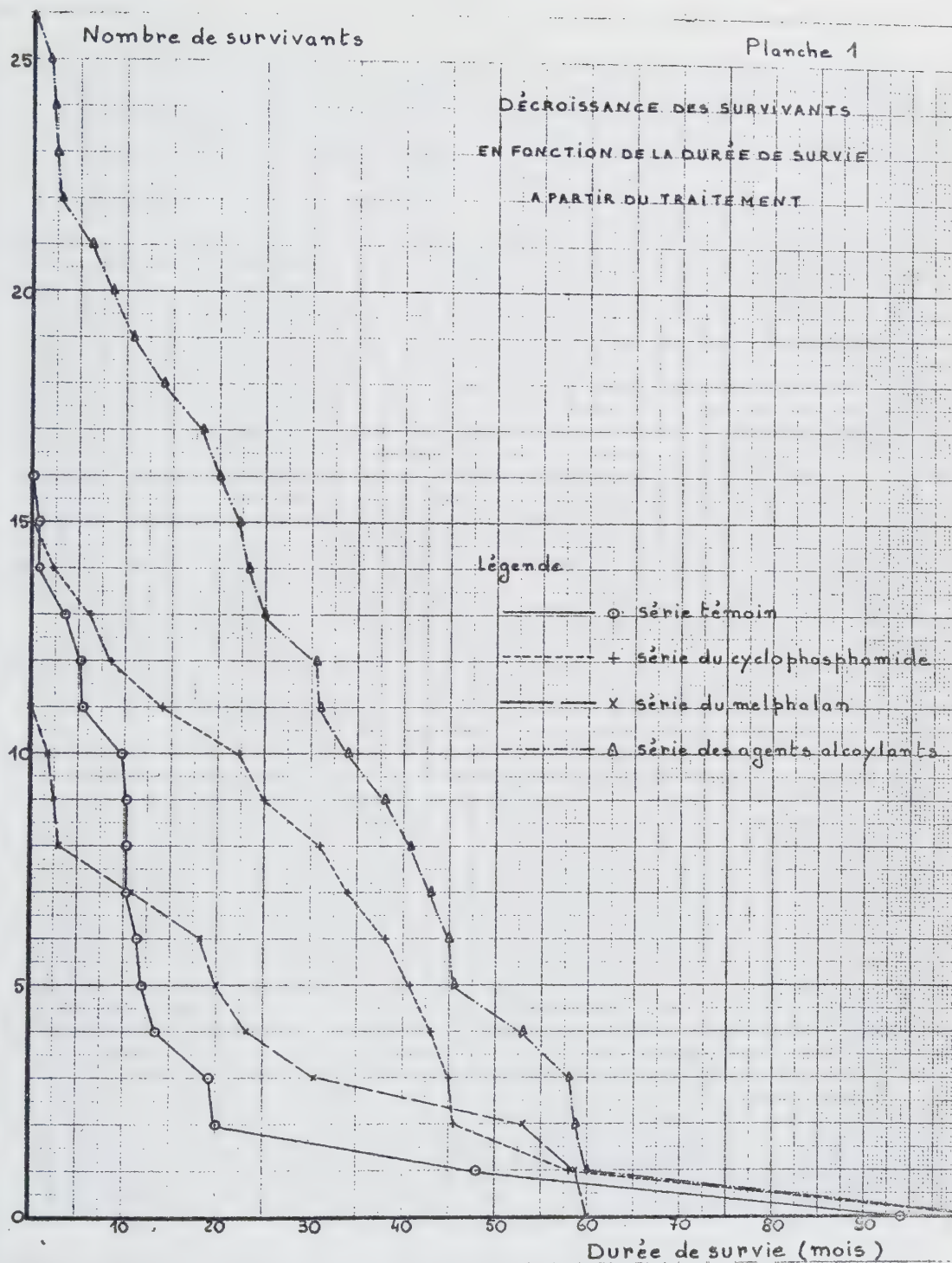
Nombre de survivants

Planche 1

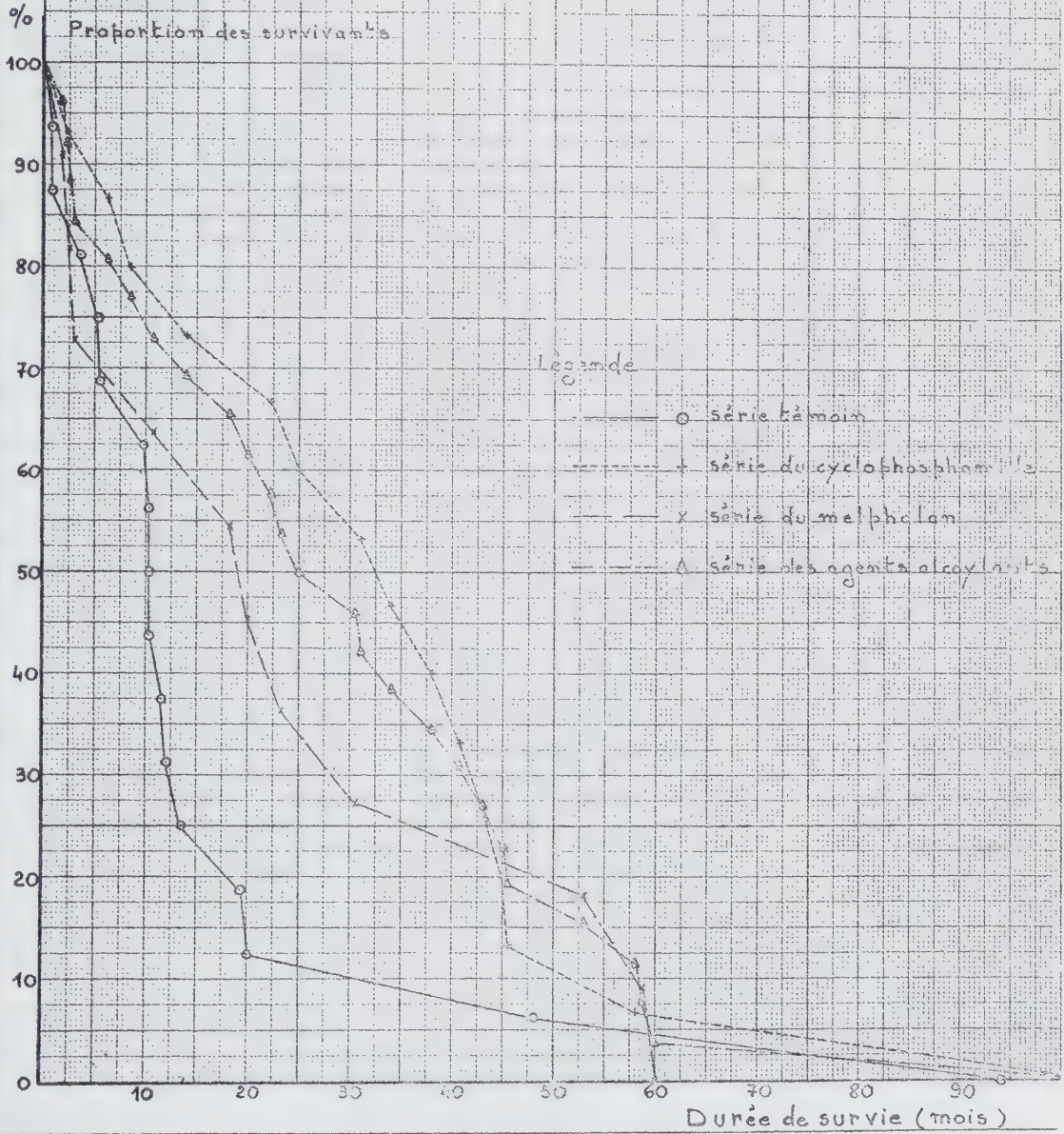
DÉCROISSANCE DES SURVIVANTS
EN FONCTION DE LA DURÉE DE SURVIE
À PARTIR DU TRAITEMENT

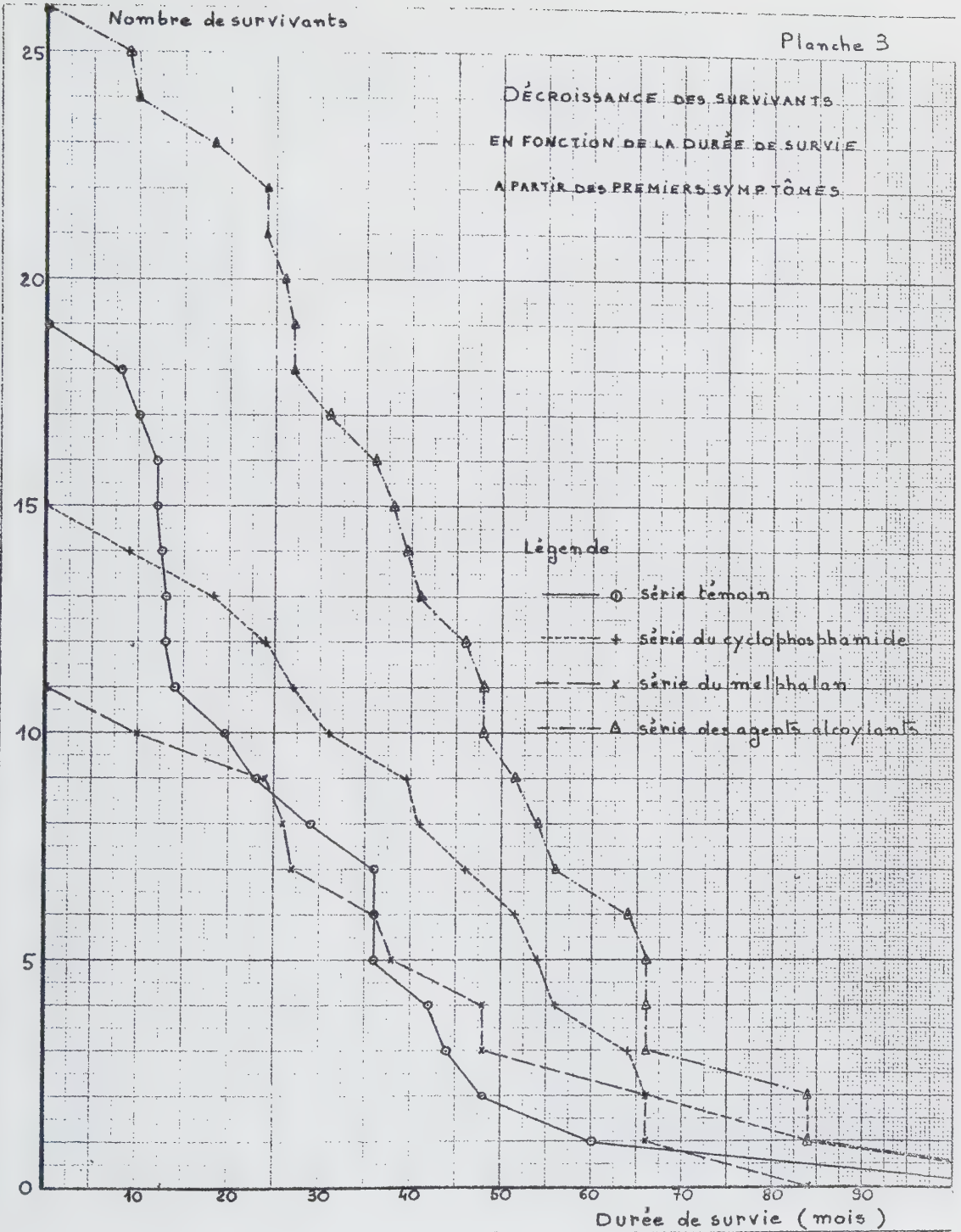
légende

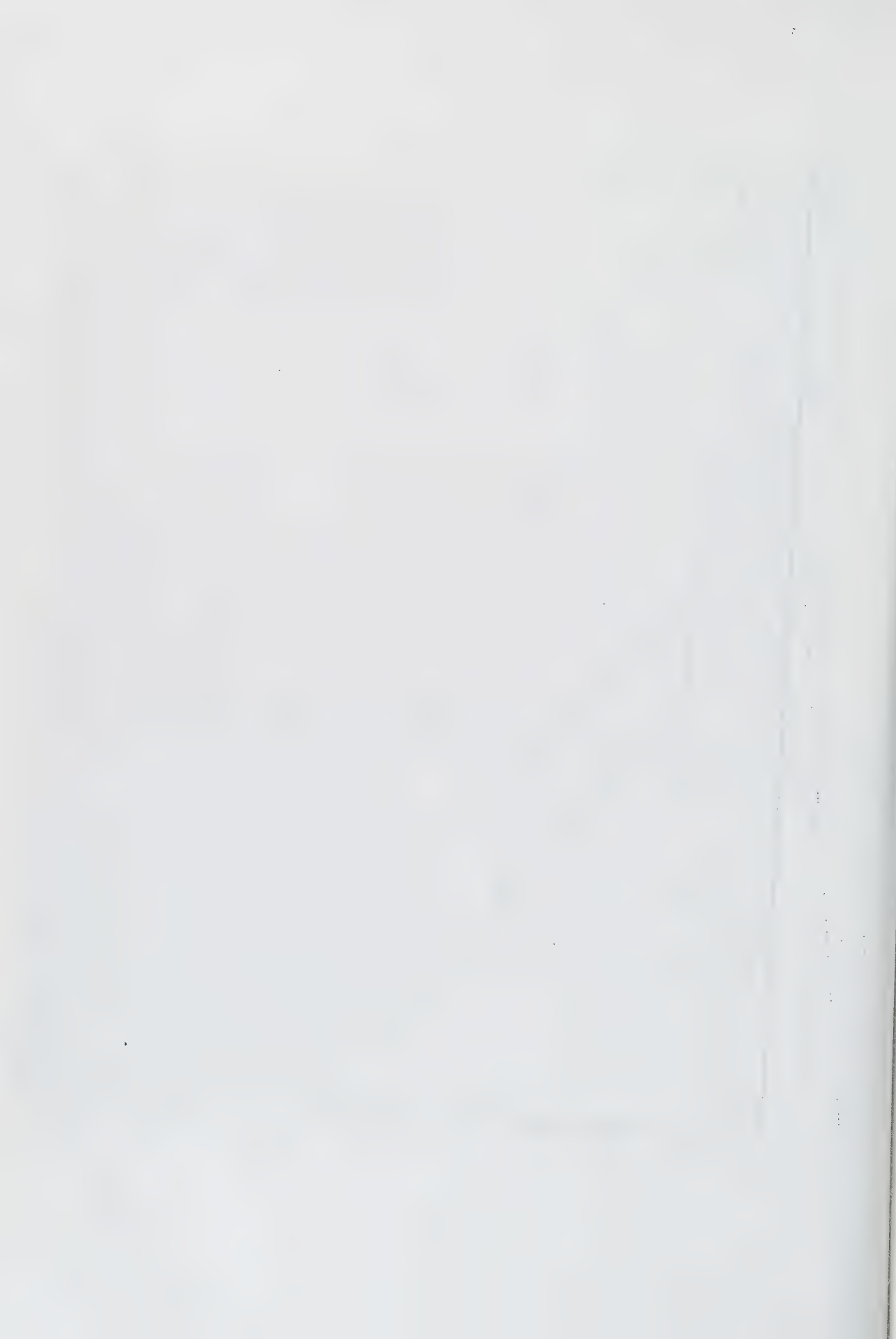
- série témoin
- + série du cyclophosphamide
- x série du melphalan
- △ série des agents alcoylants



PROPORTION DES SURVIVANTS PAR RAPPORT AU NOMBRE DE MALADES SUIVIS
EN FONCTION DE LA DURÉE DE SURVIE À PARTIR DU TRAITEMENT







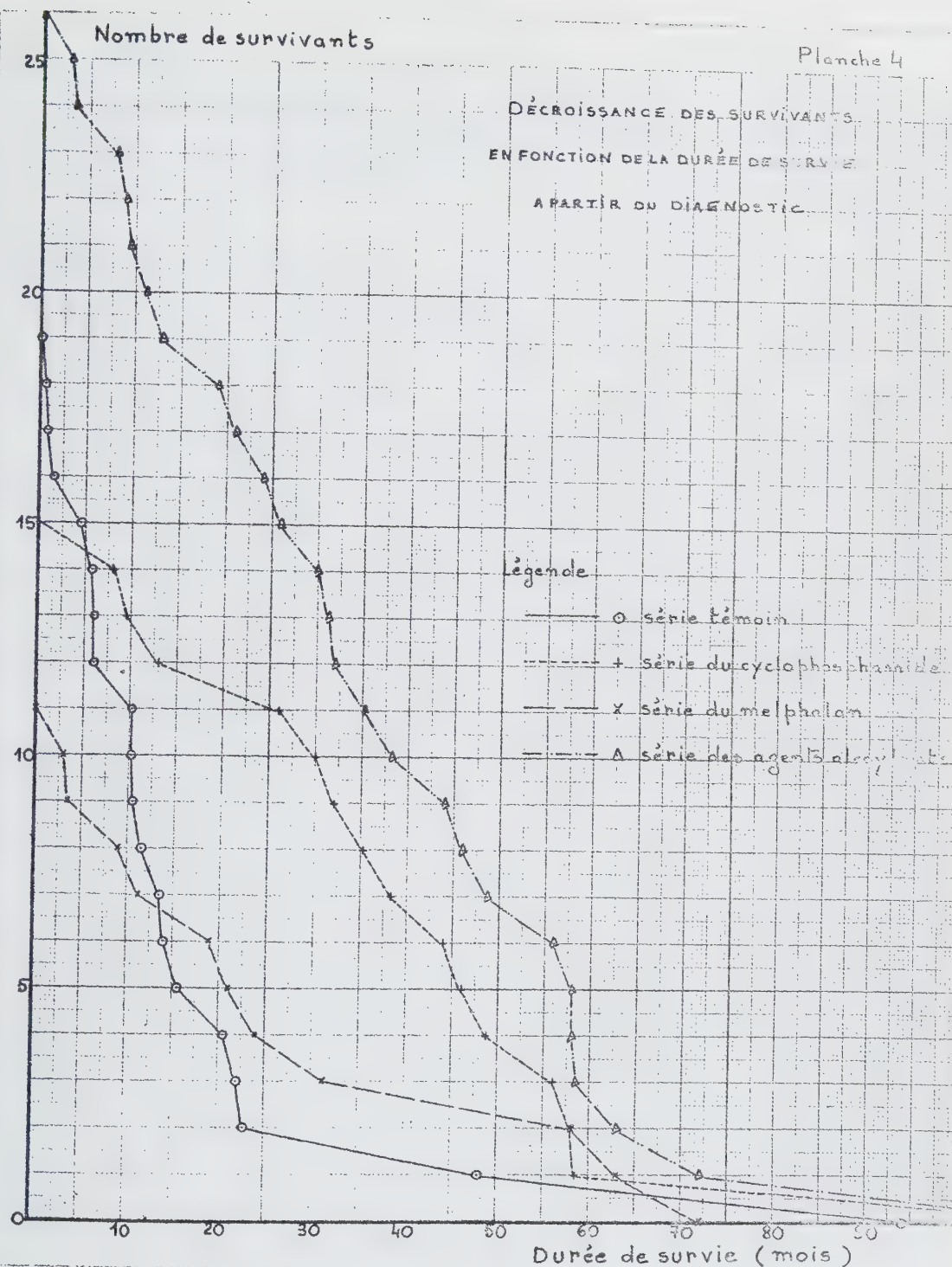
Nombre de survivants

Planche 4

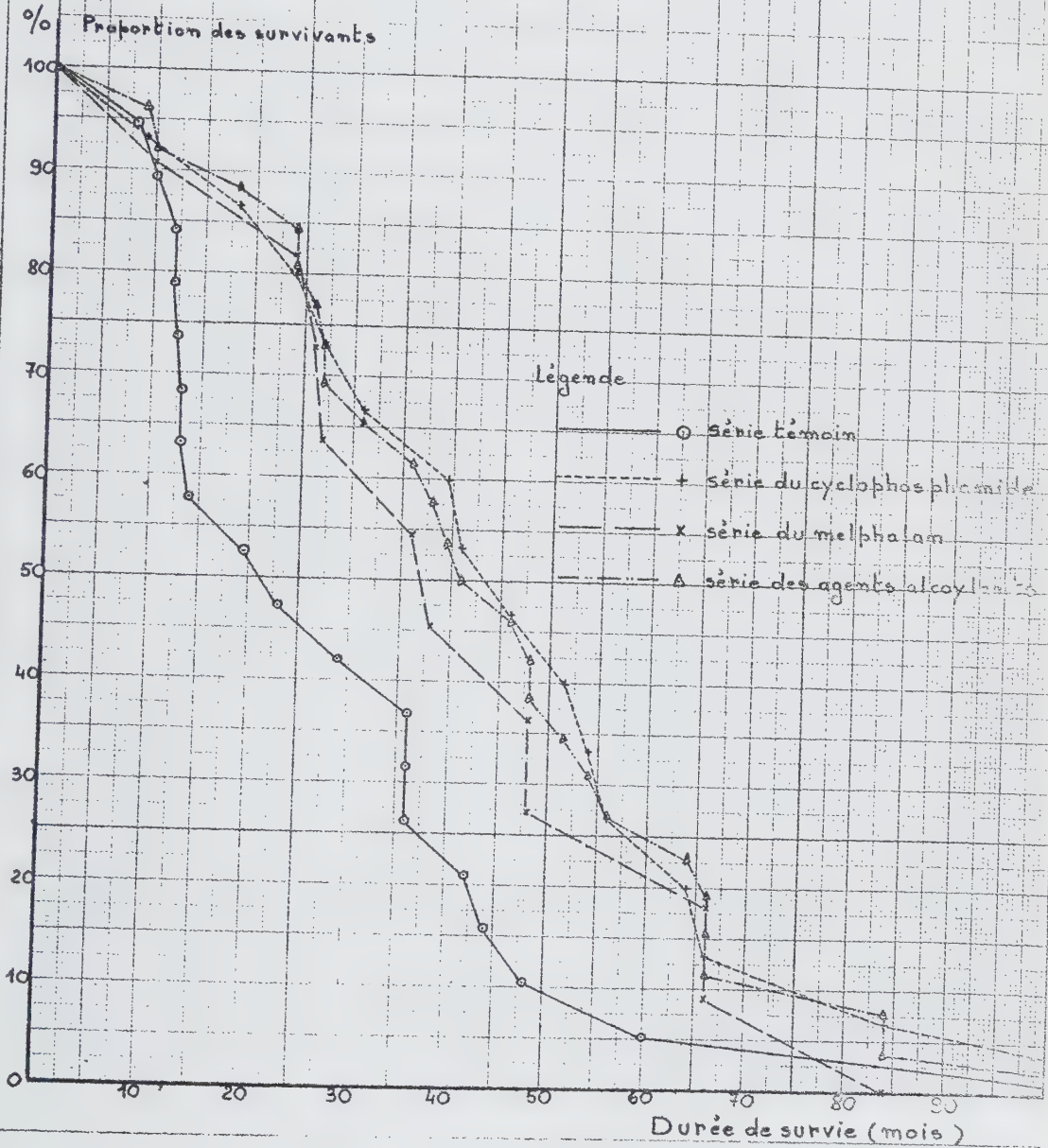
DÉCROISSANCE DES SURVIVANTS
EN FONCTION DE LA DURÉE DE SURVIE
À PARTIR DU DIAGNOSTIC

Légende

- série témoin
- + série du cyclophosphamide
- x série du melphalan
- Δ série des agents alkylants



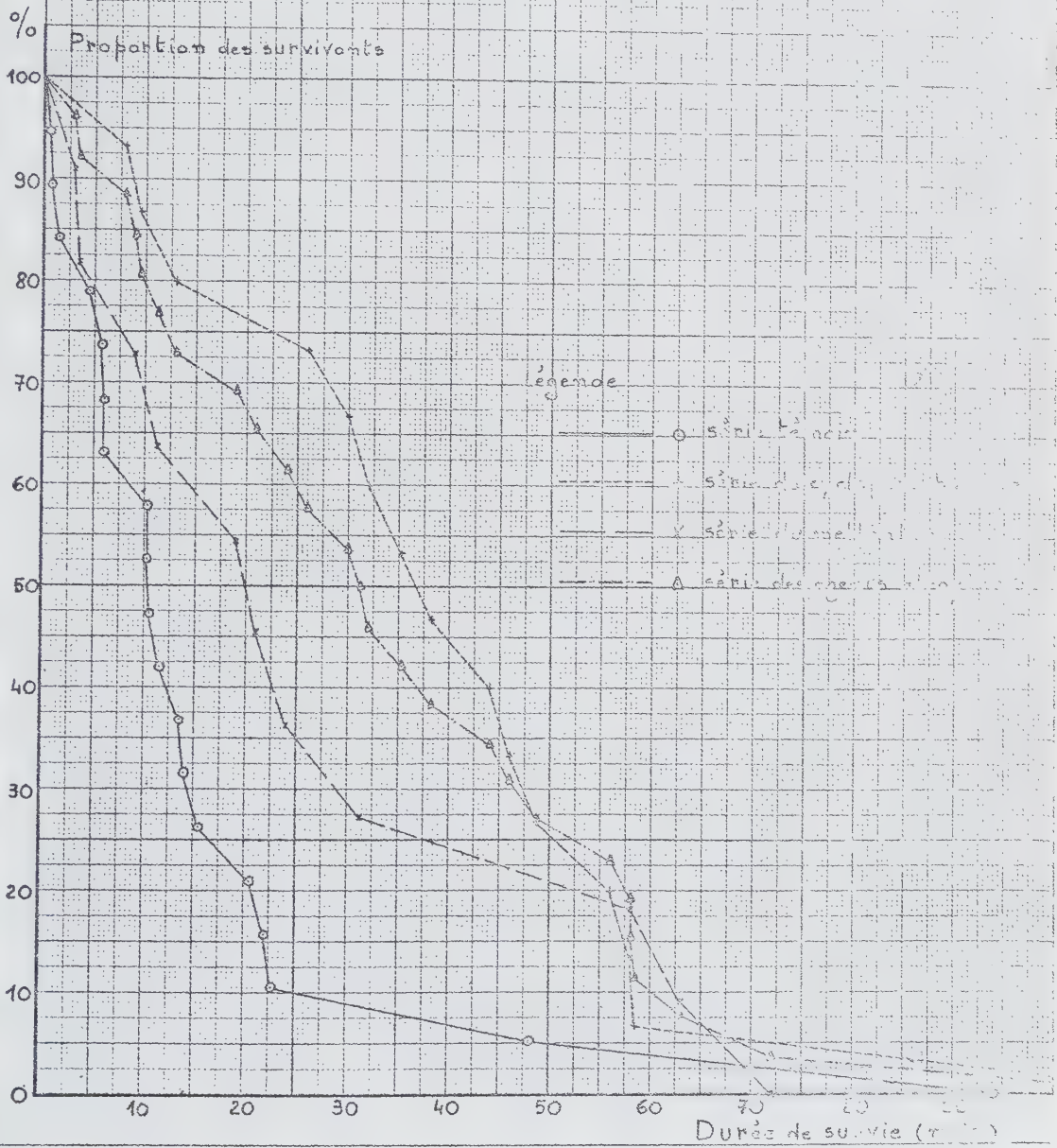
PROPORTION DES SURVIVANTS PAR RAPPORT AU NOMBRE DE MALADES SUIVIS
EN FONCTION DE LA DURÉE DE SURVIE À PARTIR DES PREMIERS SYMPTÔMES





PROPORTION DES SURVIVANTS PAR RAPPORT AU NOMBRE DE ...

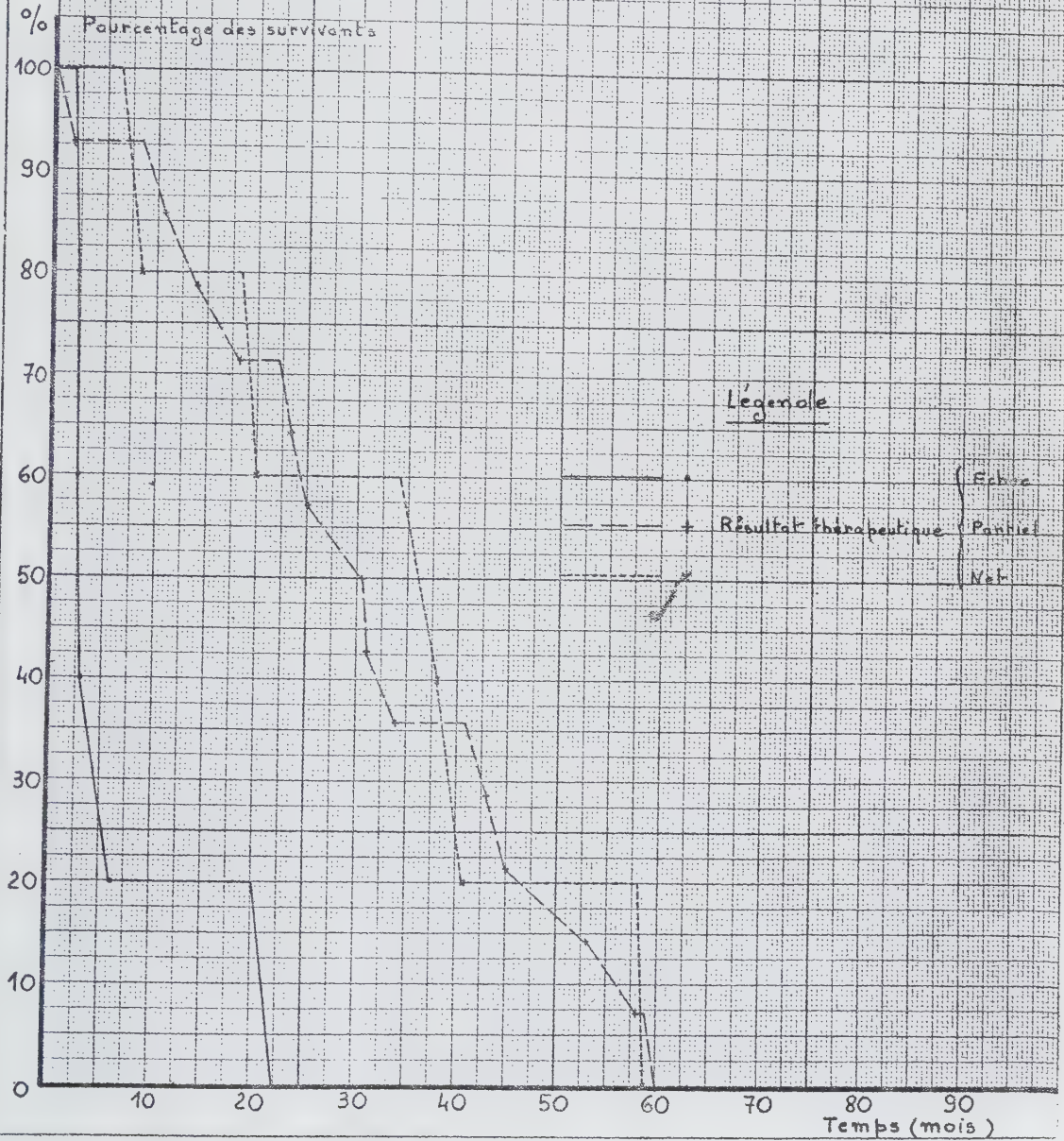
EN FONCTION DE LA DURÉE DE SURVIE ...





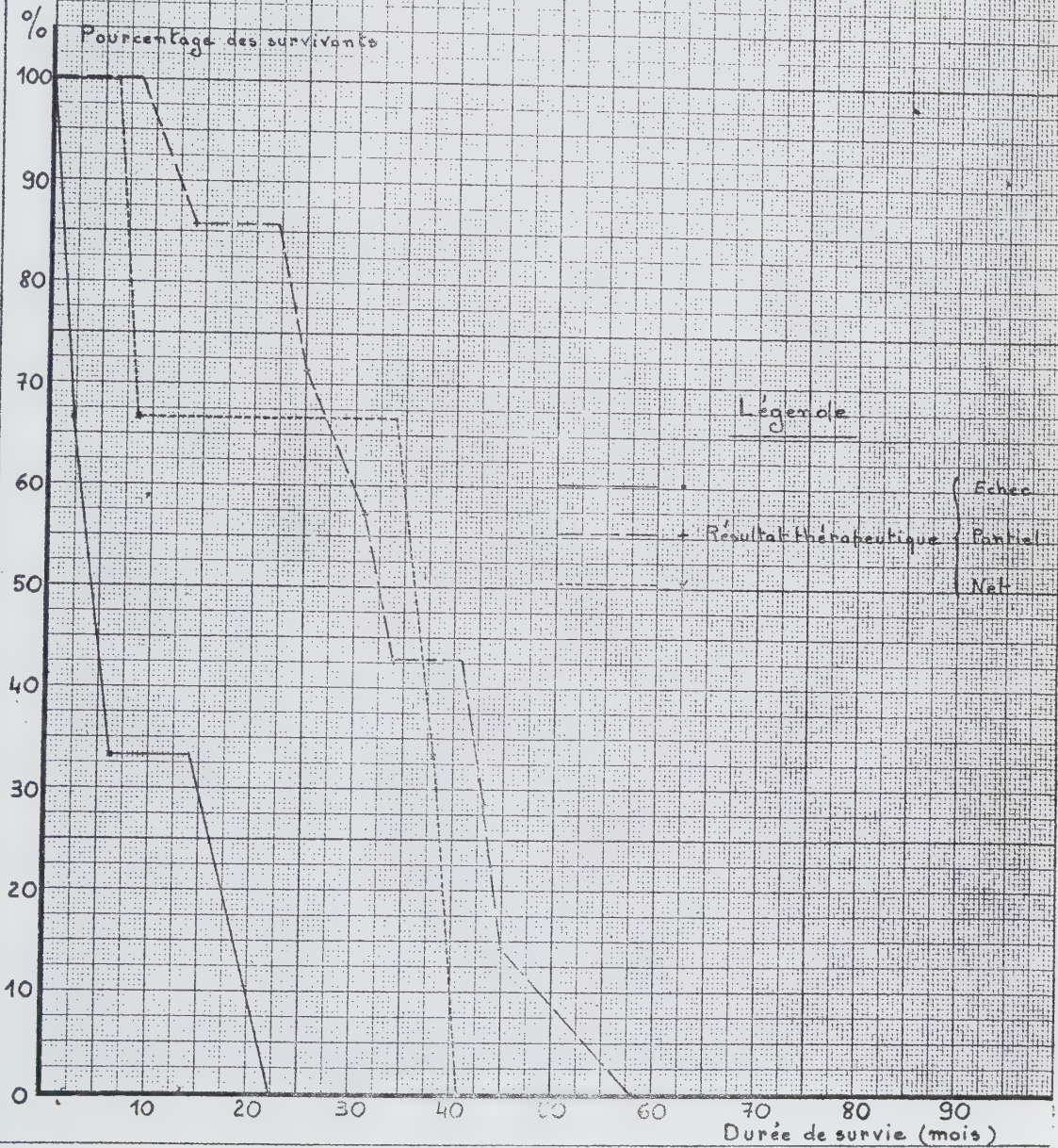
PROPORTION DES SURVIVANTS PAR RAPPORT AU NOMBRE DE MALADES SUIVIS

EN FONCTION DU TEMPS SUIVANT LE RÉSULTAT THÉRAPEUTIQUE (AGENTS ALCOYLIANTS)



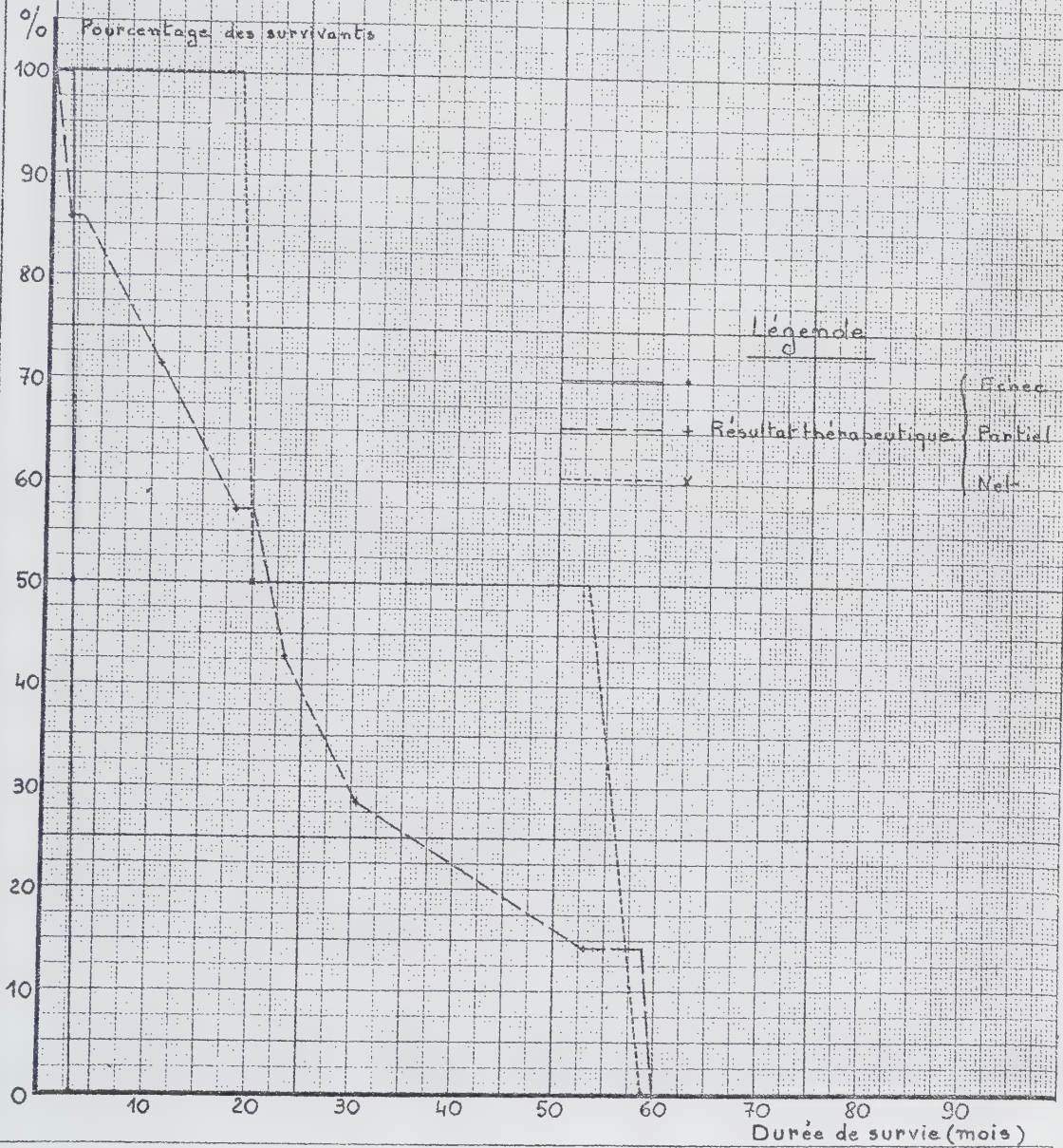


PROPORTION DES SURVIVANTS PAR RAPPORT AU NOMBRE DE MALADES SUIVIS
EN FONCTION DU TEMPS SUIVANT LE RÉSULTAT THÉRAPEUTIQUE (CYCLOPHOSPHAMIDE)





PROPORTION DES SURVIVANTS PAR RAPPORT AU NOMBRE DE MALADES SUIVIS
EN FONCTION DU TEMPS SUIVANT LE RESULTAT THERAPEUTIQUE (MELPHALAN)



SÉRIE DU CYCLOPHOSPHAMIDE

Cas	Poids (kg)	Durée (Jours)	Dose de cyclophosphamide administrée	
			Dose totale reçue (g)	Dose en g/kg/mois
C ₁	67	570	50	0,0393
C ₂	78,5	200	23,5	0,045
C ₃	65	230	24,5	0,0492
C ₄	60	39	3,9	0,050
C ₅	86	1280	88	0,024
C ₆	65	922	97,7	0,0489
C ₇	55	54	6,6	0,0667
C ₈	56	120	9	0,0402
C ₉	73	20	3,7	0,0761
C ₁₀	60	470	24	0,0255
C ₁₁	84,5	1293	46	0,0126
C ₁₂	55,5	395	38,8	0,0531
C ₁₃	66,5	960	58	0,0272
C ₁₄	79	1414	137,7	0,037
C ₁₅	70	23	4,2	0,0783
Moyenne		533	41	0,0449

TABEAU 4

SÉRIE DU MELPHALAN

Cas	Poids (kg)	Durée (Jours)	Dose de melphalan administrée	
			Dose totale reçue (mg)	Dose en mg / mois
M ₁	54	535	888	0,925
M ₂	75	30	300	4
M ₃	60	1095	690	0,315
M ₄	68	300	780	1,15
M ₅	78	660	1310	0,765
M ₆	77,5	330	790	0,925
M ₇	66,5	33	144	1,97
M ₈	62	37	112	1,505
M ₉	63	1500	3014	0,96
M ₁₀	54,5	620	450	0,40
M ₁₁	65	248	272	0,505
Moyenne		490	795,5	1,22

TABLERAU 2

SÉRIE TÉMOIN

SÉRIE DU CYCLOPHOSPHAMIDE

SÉRIE DU MELPHALAN

Cas	Age	Sexe	Type de myélome	Cas	Age	Sexe	Type de myélome	Cas	Age	Sexe	Type de myélome
T ₁	61	H	γ + BJ	C ₁	69	H	γ _E	M ₁	51	H	γ _E
T ₂	69	F	γ	C ₂	59	F	γ _E	M ₂	55	F	γ _E
T ₃	57	H	α ₂ β	C ₃	73	F	γ _E	M ₃	50	H	γ _E
T ₄	61	H	γ + BJ	C ₄	59	F	BJ	M ₄	66	H	γ _A
T ₅	66	F	BJ	C ₅	55	H	γ _E	M ₅	58	H	γ _E
T ₆	57	H	γ + BJ	C ₆	67	H	γ _A + BJ	M ₆	60	H	γ _E
T ₇	64	F	γ	C ₇	75	F	γ _A + BJ	M ₇	63	H	—
T ₈	61	F	γ + BJ	C ₈	57	F	γ _E + BJ	M ₈	83	H	γ _E
T ₉	52	H	β + BJ	C ₉	74	H	γ _E	M ₉	40	H	γ _E
T ₁₀	61	F	γ	C ₁₀	57	F	γ _E	M ₁₀	70	F	γ _E
T ₁₁	70	H	γ	C ₁₁	60	F	γ _A	M ₁₁	67	H	γ _E + BJ
T ₁₂	56	F	γ	C ₁₂	68	H	γ _E				
T ₁₃	44	F	β	C ₁₃	80	H	γ _E + γ _A				
T ₁₄	54	H	γ + BJ	C ₁₄	51	H	γ _E				
T ₁₅	49	H	γ	C ₁₅	60	H	γ _A				
T ₁₆	65	F	γ + BJ								
T ₁₇	58	F	—								
T ₁₈	71	H	γ								
T ₁₉	72	F	β								

* Les malades - témoins n'ont pas eu d'immunoélectrophorèse

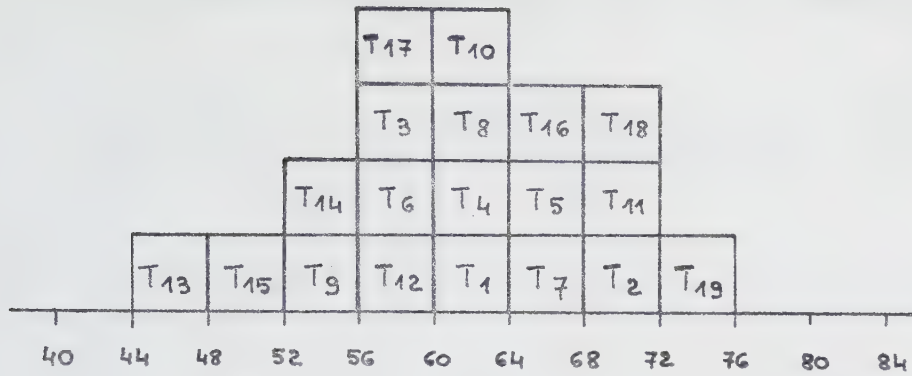
TABLEAU 3

BJ = protéine de Bence Jones

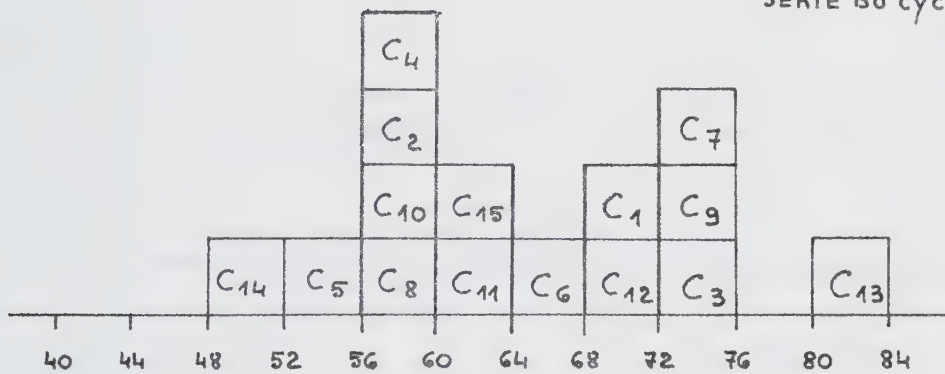
	AGE				SEXE			
	Hommes		Femmes		Hommes		Femmes	
	Nombre de malades	Age moyen	Nombre de malades	Age moyen	Nombre de malades	Pourcentage %	Nombre de malades	Pourcentage %
SÉRIE TÉMOIN 19 malades	9	59,1	10	61,6	19	60,4	10	52,6
SÉRIE DU CYCLOPHOSPHAMIDE 15 malades	8	65,5	7	62,8	15	64,2	7	46,7
SÉRIE DU MELPHALAN 11 malades	9	59,7	2	62,5	11	61,1	2	18,2

TABEAU 4

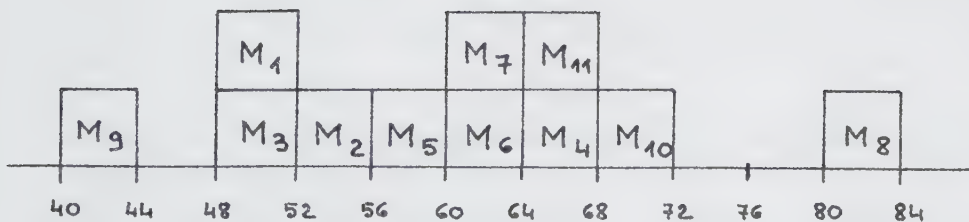
SÉRIE TÉMOIN



SÉRIE DU CYCLOPHOSPHAMIDE



SÉRIE DU MELPHALAN



AGE — HISTOGRAMMES PAR CLASSES DE 4 ANS

SÉRIE TÉMOIN

Cas	DURÉE DE SURVIE		INTERVALLE DE TEMPS	
	à partir des premiers symptômes (mois)	à partir du diagnostic (mois)	entre les premiers symptômes et le diagnostic (mois)	entre le diagnostic et le traitement (mois)
T ₁	13	5,7	7,3	0,2
T ₂	44	22,8	21,2	3,6
T ₃	19,5	15,5	4	4
T ₄	42	13,5	28,5	0
T ₅	10	0,7	9,3	0
T ₆	14	14	0	2
T ₇	48	10,3	37,7	0,5
T ₈	13,2	10,35	2,85	0
T ₉	36,3	10,5	25,8	0,2
T ₁₀	29	22	7	—
T ₁₁	60	48	12	0
T ₁₂	12,5	11,5	1	1,3
T ₁₃	23	20,5	2,5	0,5
T ₁₄	36	6	30	5,3
T ₁₅	12,2	4,5	7,7	1
T ₁₆	8	6,1	1,9	0,8
T ₁₇	12	0,5	11,5	—
T ₁₈	36,2	1,5	34,7	—
T ₁₉	108,5	94	14,5	0

TABLEAU 5

SÉRIE du CYCLOPHOSPHAMIDE

Cas	DURÉE DE SURVIE		INTERVALLE DE TEMPS			RÉSULTAT THÉRAPEUTIQUE			
	à partir des premiers symptômes (mois)	à partir du diagnostic (mois)	à partir du début du traitement (mois)	entre les premiers symptômes et le diagnostic (mois)	entre les premiers symptômes et le traitement (mois)	entre le diagnostic et le traitement (mois)	Echec	Partiel	Net
C ₁	84,3	48,7	24,9	35,6	59,4	23,8		Partiel	Net
C ₂	24,2	9,5	8,5	14,7	15,7	1			Net
C ₃	46	38,2	38	7,8	8	0,2			Net
C ₄	64	58	58	6	6	0		Partiel	
C ₅	66,2	58,5	45,5	7,7	20,7	13	NE	NE	NE
C ₆	56	56	40,8	0	15,2	15,2			Net
C ₇	39,5	35,3	34	4,2	5,5	1,3		Partiel	
C ₈	18,3	13	6,3	5,3	12	6,7	Echec		
C ₉	27,3	26	22,2	1,3	5,1	3,8	Echec		
C ₁₀	54	46	45	8	9	1		Partiel	
C ₁₁	51,5	44	43	7,5	8,5	1		Partiel	
C ₁₂	31	30	14	1	17	16		Partiel	
C ₁₃	41	32	31	9	10	1		Partiel	
C ₁₄	120	115	103,3	5	16,7	11,7	NE	NE	NE
C ₁₅	9	8	2,3	1	6,7	5,7	Echec		

NE : non évaluable

TABEAU 6

SÉRIE DU MELPHALAN

Cas	DURÉE DE SURVIE		INTERVALLE DE TEMPS			RÉSULTAT THÉRAPEUTIQUE	
	à partir des premiers symptômes (mois)	à partir du diagnostic (mois)	à partir du traitement (mois)	entre les premiers symptômes et le diagnostic (mois)	entre les premiers symptômes et le traitement (mois)	Echec	Partiel
M ₁	24	21	20	3	4	1	Net
M ₂	10	9	1,8	1	8,2	7,2	Partiel
M ₃	84	72	60	12	24	12	Partiel
M ₄	26	11,3	10,7	14,7	15,3	0,6	Partiel
M ₅	27	24	23,3	3	3,7	0,7	Net
M ₆	48,2	19	18,3	29,2	29,9	0,7	Partiel
M ₇	48	3,5	3	44,5	45	0,5	Echec
M ₈	36	3	2,5	33	33,5	0,5	Echec
M ₉	66	58,2	53	7,8	13	5,2	Partiel
M ₁₀	66,3	63	58,7	3,3	7,6	4,3	Partiel
M ₁₁	38	31,3	30,5	6,7	7,5	0,8	Partiel

TABLEAU 7

	INTERVALLE DE TEMPS MOYEN			MÉDIANE DE SURVIE		
	entre les premiers symptômes et le diagnostic (mois)	entre les premiers symptômes et le traitement (mois)	entre le diagnostic et le traitement (mois)	à partir des premiers symptômes (mois)	à partir du diagnostic (mois)	à partir du traitement (mois)
SÉRIE TÉMOIN 19 malades	13,6	14,1 (16 malades)	1,02 (16 malades)	21	10,3 (16 malades)	10,2 (16 malades)
SÉRIE DU CYCLOPHOSPHAMIDE 15 malades	7,5	14,3	6,8	43,5	36,8	32,5
SÉRIE DU MELPHALAN 11 malades	14,4	17,4	3	37	19,9	19

TABLEAU 8

DÉCOUVERTES CLINIQUES LORS DU DIAGNOSTIC

	SÉRIE TÉMOIN 19 malades		SÉRIE DU CYCLOPHOSPHAMIDE 15 malades		SÉRIE DU MELPHALAN 11 malades	
	Nombre de malades	Pourcentage %	Nombre de malades	Pourcentage %	Nombre de malades	Pourcentage %
SYMPTÔMES						
Douleurs osseuses	17	89,4	15	100	11	100
Amaigrissement	10	52,6	6	40	5	45,4
Asthénie	11	57,8	7	46,7	7	63,6
Infections	3	15,6	2	13,3	2	18,2
SIGNES PHYSIQUES						
Tumeurs palpables	0	0	1	6,6	0	0
Fracture	1	5,2	1	6,6	2	18,2
Signes pleuro-pulmonaires	2	10,5	1	6,6	1	9,1
Hépatomégalie	2	10,5	1	6,6	1	9,1
Signes neurologiques	2	10,5	2	13,3	1	9,1

TABLEAU 9

DÉCOUVERTES BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES LORS DU DIAGNOSTIC

	SÉRIE TÉMOIN 19 malades		SÉRIE DU CYCLOPHOSPHAMIDE 15 malades		SÉRIE DU MELPHALAN 11 malades	
	Nombre de malades	Pourcentage % Moyenne	Nombre de malades	Pourcentage % Moyenne	Nombre de malades	Pourcentage % Moyenne
SIÈGES BIOLOGIQUES						
Anémie (< 4 millions /mm ³)	16	84,2 % M: 2.695.000 /mm ³	9	60 % M: 3.380.110 /mm ³	9	81,8 % M: 3.364.000 /mm ³
V5 (> 20 mm 1 ^{ère} h.)	19	100 % M: 124 mm	12	80 % M: 86 mm	11	100 % M: 83 mm
PBJ seule	1	5,2 %	1	6,6 %	0	0 %
PBJ + Globuline anormale dans le sérum	8	42,1 %	3	20 %	1	9,1 %
Globuline anormale dans le sérum seule	9	47,3 %	11	73,3 %	8	72,7 %
Pas d'anomalies des protéines	1	5,2 %	0	0 %	1	9,1 %
Paraprotéines sériques %		non évaluable	15	M: 39,5 %	11	M: 43,4 %
Protides totaux g/l	19	M: 92,3 g/l	15	M: 82,2 g/l	11	M: 93 g/l
Plasmocytose médullaire %	19	M: 35,8 %	15	M: 24,7 %	11	M: 44,4 %
Hypercalcémie (> 105 mg/l)	2	10,5 %	1	6,6 %	1	9,1 %
Azotémie ($> 0,50$ g/l)	6	31,5 % M: 1,22 g/l	1	6,6 % M: 0,60 g/l	4	36,4 % M: 0,62 g/l
Protéinurie non thermo-soluble	5	26,3 %	7	46,6 %	3	27,2 %
SIÈGES RADIOLOGIQUES						
Lésions ostéolytiques	15	78,9 %	13	86,6 %	9	81,8 %
Ostéoporose seulement	1	5,2 %	2	13,3 %	1	9,1 %

PBJ : Protéinurie de Bence Jones

M : moyenne

TABLEAU 10

DIFFÉRENTS TRAITEMENTS REÇUS

	SÉRIE TÉMOIN 13 malades		SÉRIE DU CYCLOPHOSPHAMIDE 15 malades		SÉRIE DU MELPHALAN 11 malades	
	Nombre de malades	Pourcentage %	Nombre de malades	Pourcentage %	Nombre de malades	Pourcentage %
Urêthane	2	10,5	0	0	0	0
Hormonothérapie	12	63,1	10	66,7	6	54,5
Autre chimiothérapie	1	5,2	0	0	0	0
Corticoides	14	73,7	7	46,7	10	90,9
Radiation	3	15,8	3	20	2	18,2
Aucun traitement spécifique	3	15,8	0	0	0	0
Cyclophosphamide	—	—	15	100	—	—
Cyclophosphamide comme traitement initial	—	—	8	53,3	—	—
Cyclophosphamide seul	—	—	2	13,3	—	—
Melphalan	—	—	—	—	11	100
Melphalan comme traitement initial	—	—	—	—	8	72,7
Melphalan seul	—	—	—	—	0	0

TABLEAU 11

SÉRIE TÉMOIN		SÉRIE DU CYCLOPHOSPHAMIDE		SÉRIE DU MELPHALAN		SÉRIE DES AGENTS ALCOYLA NT S	
Décroissance des survivants	Durée de survie à partir du traitement (mois)	Décroissance des survivants	Durée de survie à partir du traitement (mois)	Décroissance des survivants	Durée de survie à partir du traitement (mois)	Décroissance des survivants	Durée de survie à partir du traitement (mois)
16	0	15	0	11	0	26	0
15	0, 7	14	2, 3	10	1, 8	25	1, 8
14	0, 7, 5	13	6, 3	9	2, 5	24	2, 3
13	3, 5	12	8, 5	8	3	23	2, 5
12	5, 3	11	14	7	10, 7	22	3
11	5, 5	10	22, 2	6	18, 3	21	6, 3
10	9, 8	9	24, 9	5	20	20	8, 5
9	10, 2	8	31	4	23, 3	19	10, 7
8	10, 3	7	34	3	30, 5	18	14
7	10, 3, 5	6	38	2	53	17	18, 3
6	11, 5	5	40, 8	1	58, 7	16	20
5	12	4	43	0	60	15	22, 2
4	13, 5	3	45			14	23, 3
3	19, 2	2	45, 5			13	24, 9
2	20	1	58			12	30, 5
1	48	0	103, 3			11	31
0	94					10	34
						9	38
						8	40, 8
						7	43
						6	45
						5	45, 5
						4	53
						3	58
						2	58, 7
						1	60
						0	103, 3

TABLEAU 12

SÉRIE TÉMOIN		SÉRIE DU CYCLOPHOSPHAMIDE			SÉRIE DU MELPHALAN			SÉRIE DES AGENTS ALCOYLA NT S	
Décroissance des survivants	Durée de survie à partir des premiers symptômes (mois)	Décroissance des survivants	Durée de survie à partir des premiers symptômes (mois)	Décroissance des survivants	Décroissance des survivants	Durée de survie à partir des premiers symptômes (mois)	Décroissance des survivants	Durée de survie à partir des premiers symptômes (mois)	
19	0	15	0	11	0	0	26	0	
18	8	14	9	10	10	10	25	9	
17	10	13	18,3	9	24	24	24	10	
16	12	12	24,2	8	26	26	23	18,3	
15	12,2	11	27,3	7	27	27	22	24	
14	12,5	10	31	6	36	36	21	24,2	
13	13	9	39,5	5	38	38	20	26	
12	13,2	8	41	4	48	48	19	27	
11	14	7	46	3	48,2	48,2	18	27,3	
10	19,5	6	51,5	2	66	66	17	31	
9	23	5	54	1	66,3	66,3	16	36	
8	29	4	56	0	84	84	15	38	
7	36	3	64				14	39,5	
6	36,2	2	66,2				13	41	
5	36,3	1	84,3				12	46	
4	42	0	120				11	48	
3	44						10	48,2	
2	48						9	51,5	
1	60						8	54	
0	108,5						7	56	
							6	64	
							5	66	
							4	66,2	
							3	66,3	
							2	84	
							1	84,3	
							0	120	

TABLEAU 13

SÉRIE TÉMOIN		SÉRIE DU CYCLOPHOSPHAMIDE		SÉRIE DU MELPHALAN		SÉRIE DES AGENTS ALCOYLA NT S	
Décroissance des survivants	Durée de survie à partir du diagnostic (mois)	Décroissance des survivants	Durée de survie à partir du diagnostic (mois)	Décroissance des survivants	Durée de survie à partir du diagnostic (mois)	Décroissance des survivants	Durée de survie à partir du diagnostic (mois)
19	0	15	0	11	0	26	0
18	0, 5	14	8	10	3	25	3
17	0, 7	13	9, 5	9	3, 5	24	3, 5
16	1, 5	12	13	8	9	23	8
15	4, 5	11	26	7	11, 3	22	9
14	5, 7	10	30	6	19	21	9, 5
13	6	9	32	5	21	20	11, 3
12	6, 1	8	35, 3	4	24	19	13
11	10, 3	7	38, 2	3	31, 3	18	19
10	10, 35	6	44	2	58, 2	17	21
9	10, 5	5	46	1	63	16	24
8	11, 5	4	48, 7		72	15	26
7	13, 5	3	56			14	30
6	14	2	58			13	31, 3
5	15, 5	1	58, 5			12	32
4	20, 5	0	115			11	35, 3
3	22					10	38, 2
2	22, 8					9	44
1	48					8	46
0	94					7	48, 7
						6	56
						5	58
						4	58, 2
						3	58, 5
						2	63
						1	72
						0	115

TABLEAU 14

SÉRIE TÉMOIN		SÉRIE DU CYCLOPHOSPHAMIDE		SÉRIE DU MELPHALAN		SÉRIE DES AGENTS ALCOYLANTS	
Pourcentage des survivants par rapport au nombre de malades suivis	Durée de survie à partir du traitement (mois)	Pourcentage des survivants par rapport au nombre de malades suivis	Durée de survie à partir du traitement (mois)	Pourcentage des survivants par rapport au nombre de malades suivis	Durée de survie à partir du traitement (mois)	Pourcentage des survivants par rapport au nombre de malades suivis	Durée de survie à partir du traitement (mois)
100 %	0	100 %	0	100 %	0	100 %	0
93,75	0,7	93,3	2,3	90,9	1,8	96,2	1,8
87,5	0,75	86,7	6,3	81,8	2,5	92,3	2,3
81,25	3,5	80	8,5	72,7	3	88,5	2,5
75	5,3	73,3	14	63,65	10,7	84,6	3
68,75	5,5	66,7	22,2	54,55	18,3	80,8	6,3
62,5	9,8	60	24,9	45,45	20	76,9	8,5
56,25	10,2	53,3	31	36,35	23,3	73,1	10,7
50	10,3	46,7	34	27,3	30,5	69,2	14
43,75	10,35	40	38	18,2	53	65,4	18,3
37,5	11,5	33,3	40,8	9,1	58,7	61,5	20
34,25	12	26,7	43	0	60	57,7	22,2
25	13,5	20	45			53,8	23,3
18,75	19,2	13,3	45,5			50	24,9
12,5	20	6,7	58			46,1	30,5
6,25	48	0	103,3			42,3	31
0	94					38,5	34
						34,6	38
						30,9	40,8
						26,9	43
						23,1	45
						19,2	45,5
						15,4	53
						11,5	58
						7,7	58,7
						3,8	60
						0	103,3

TABLEAU 15

SÉRIE TÉMOIN		SÉRIE DU CYCLOPHOSPHAMIDE		SÉRIE DU MELPHALAN		SÉRIE DES AGENTS ALCOYLA NT S	
Pourcentage des survivants par rapport au nombre de malades suivis	Durée de survie à partir des premiers symptômes (mois)	Pourcentage des survivants par rapport au nombre de malades suivis	Durée de survie à partir des premiers symptômes (mois)	Pourcentage des survivants par rapport au nombre de malades suivis	Durée de survie à partir des premiers symptômes (mois)	Pourcentage des survivants par rapport au nombre de malades suivis	Durée de survie à partir des premiers symptômes (mois)
100 %	0	100 %	0	100 %	0	100 %	0
94,75	8	93,3	9	90,9	10	96,2	9
89,5	10	86,7	18,3	81,8	24	92,3	10
84,2	12	80	24,2	72,7	26	88,5	18,3
79	12,2	73,3	27,3	63,65	27	84,6	24
73,7	12,5	66,7	31	54,55	36	80,8	24,2
68,4	13	60	39,5	45,45	38	76,9	26
63,2	13,2	53,3	41	36,35	48	73,1	27
57,9	14	46,7	46	27,3	48,2	69,2	27,3
52,6	19,5	40	51,5	18,2	66	65,4	31
47,4	23	33,3	54	9,1	66,3	61,5	36
42,1	29	26,7	56	0	84	57,7	38
36,85	36	20	64			53,8	39,5
31,6	36,2	13,3	66,2			50	41
26,3	36,3	6,7	84,3			46,1	46
21	42	0	120			42,3	48
15,8	44					38,5	48,2
10,5	48					34,6	51,5
5,25	60					30,9	54
0	108,5					26,9	56
						23,1	64
						19,2	66
						15,4	66,2
						11,5	66,3
						7,7	84
						3,8	84,3
						0	120

TABLEAU 16

SÉRIE TÉMOIN		SÉRIE DU CYCLOPHOSPHAMIDE		SÉRIE DU MELPHALAN		SÉRIE DES AGENTS ALCOYLANTS	
Pourcentage des survivants par rapport au nombre de malades suivis	Durée de survie à partir du diagnostic (mois)	Pourcentage des survivants par rapport au nombre de malades suivis	Durée de survie à partir du diagnostic (mois)	Pourcentage des survivants par rapport au nombre de malades suivis	Durée de survie à partir du diagnostic (mois)	Pourcentage des survivants par rapport au nombre de malades suivis	Durée de survie à partir du diagnostic (mois)
100 %	0	100 %	0	100 %	0	100 %	0
94,75	0,5	93,3	8	90,9	3	96,2	3
89,5	0,7	86,7	9,5	81,8	3,5	92,3	3,5
84,2	1,5	80	13	72,7	9	88,5	8
79	4,5	73,3	26	63,65	11,3	84,6	9
73,7	5,7	66,7	30	54,55	19	80,8	9,5
68,4	6	60	32	45,45	21	76,9	11,3
63,2	6,1	53,3	35,3	36,35	24	73,1	13
57,9	10,3	46,7	38,2	27,3	31,3	69,2	19
52,6	10,35	40	44	18,2	58,2	65,4	21
47,4	10,5	33,3	46	9,1	63	61,5	24
42,1	11,5	26,7	48,7	0	72	57,7	26
36,85	13,5	20	56			53,8	30
34,6	14	13,3	58			50	31,3
26,3	15,5	6,7	58,5			46,1	32
24	20,5	0	115			42,3	35,3
15,8	22					38,5	38,2
10,5	22,8					34,6	44
5,25	48					30,9	46
0	94					26,9	48,7
						23,1	56
						19,2	58
						15,4	58,2
						11,5	58,5
						7,7	63
						3,8	72
						0	115

TABLEAU 17

ETUDE DE LA SURVIE EN FONCTION DU DÉLAI DE TRAITEMENT

MALADES TRAITÉS MOINS DE SIX MOIS APRÈS LES PREMIERS SYMPTÔMES

SÉRIE TÉMOIN			SÉRIE DU CYCLOPHOSPHAMIDE			SÉRIE DU MELPHALAN		
Cas	Intervalle de temps entre les premiers symptômes et le traitement (mois)	Durée de survie à partir du traitement (mois)	Cas	Intervalle de temps entre les premiers symptômes et le traitement (mois)	Durée de survie à partir du traitement (mois)	Cas	Intervalle de temps entre les premiers symptômes et le traitement (mois)	Durée de survie à partir du traitement (mois)
T ₆	2	12	C ₄	6	58	M ₁	4	20
T ₈	2,85	10,35	C ₇	5,5	34	M ₅	3,7	23,3
T ₁₂	2,3	10,2	C ₉	5,1	22,2			
T ₁₃	3	20						
T ₁₆	2,7	5,3						
Moyenne		11,6	Moyenne		38	Moyenne		21,65

MALADES TRAITÉS PLUS D'UN AN APRÈS LES PREMIERS SYMPTÔMES

T ₂	24,8	19,2	C ₁	59,4	24,9	M ₃	24	60
T ₄	28,5	13,5	C ₂	15,7	8,5	M ₄	15,3	10,7
T ₇	38,2	9,8	C ₅	20,7	45,5	M ₆	29,9	18,3
T ₉	26	10,3	C ₆	15,2	40,8	M ₇	45	3
T ₁₄	35,3	0,75	C ₁₂	17	14	M ₈	33,5	2,5
T ₁₉	14,5	94	C ₁₄	16,7	103	M ₉	13	53
Moyenne		10,7	Moyenne		39,4	Moyenne		24,6

TABLEAU 18

SÉRIE DU CYCLOPHOSPHAMIDE				SÉRIE DU MELPHALAN				SÉRIE DES AGENTS ALCOYLA NT S			
Durée de survie à partir du traitement (mois)	Pourcentage des survivants suivant le résultat thérapeutique	Résultat thérapeutique	Durée de survie à partir du traitement (mois)	Pourcentage des survivants suivant le résultat thérapeutique	Résultat thérapeutique	Durée de survie à partir du traitement (mois)	Pourcentage des survivants suivant le résultat thérapeutique	Résultat thérapeutique	Durée de survie à partir du traitement (mois)	Pourcentage des survivants suivant le résultat thérapeutique	Résultat thérapeutique
0	100 %		0	100 %		0	100 %		0	100 %	
2,3	66,7	Echec	1,8	85,7	Partiel	1,8	92,85	Partiel	1,8	92,85	Partiel
6,3	33,3	Echec	2,5	50	Echec	2,5	80	Echec	2,3	80	Echec
8,5	66,7	Nel-	3	0	Echec	3	60	Echec	2,5	60	Echec
14	85,7	Partiel	10,7	71,4	Partiel	3	40	Echec	3	40	Echec
22,2	0	Echec	18,3	57,15	Partiel	6,3	20	Echec	6,3	20	Echec
24,9	71,4	Partiel	20	50	Nel-	8,5	80	Nel-	8,5	80	Nel-
31	57,15	Partiel	23,3	42,85	Partiel	10,7	85,7	Partiel	10,7	85,7	Partiel
34	42,85	Partiel	30,5	28,6	Partiel	14	78,6	Partiel	14	78,6	Partiel
38	33,3	Nel-	53	14,3	Partiel	18,3	71,4	Partiel	18,3	71,4	Partiel
40,8	0	Nel-	58,7	0	Nel-	20	60	Nel-	20	60	Nel-
43	28,6	Partiel	60	0	Partiel	22,2	0	Echec	22,2	0	Echec
45	14,3	Partiel				23,3	64,3	Partiel	23,3	64,3	Partiel
58	0	Partiel				24,9	57,15	Partiel	24,9	57,15	Partiel
						30,5	50	Partiel	30,5	50	Partiel
						31	42,85	Partiel	31	42,85	Partiel
						34	35,7	Partiel	34	35,7	Partiel
						38	40	Nel-	38	40	Nel-
						40,8	20	Nel-	40,8	20	Nel-
						43	28,6	Partiel	43	28,6	Partiel
						45	21,4	Partiel	45	21,4	Partiel
						53	14,3	Partiel	53	14,3	Partiel
						58	7,15	Partiel	58	7,15	Partiel
						58,7	0	Nel-	58,7	0	Nel-
						60	0	Partiel	60	0	Partiel

TABLEAU 21

ETUDE DE LA SURVIE EN FONCTION DE L'AGE

MALADES AGES DE MOINS DE 60 ANS		MALADES AGES DE PLUS DE 60 ANS	
Cas	Durée de survie à partir des premiers symptômes (mois)	Cas	Durée de survie à partir des premiers symptômes (mois)
SÉRIE TÉMOIN		SÉRIE TÉMOIN	
T ₃	19,5	T ₁	13
T ₆	14	T ₂	44
T ₉	36,3	T ₄	42
T ₁₂	12,5	T ₅	10
T ₁₃	23	T ₇	48
T ₁₄	36	T ₈	13,2
T ₁₅	12,2	T ₁₀	29
T ₁₇	12	T ₁₁	60
		T ₁₆	8
		T ₁₈	36,2
		T ₁₉	108,5
SÉRIE DU CYCLOPHOSPHAMIDE		SÉRIE DU CYCLOPHOSPHAMIDE	
C ₂	24,2	C ₁	84,3
C ₄	64	C ₃	46
C ₅	66,3	C ₆	56
C ₈	18,3	C ₇	39,5
C ₁₀	54	C ₉	27,3
C ₁₄	120	C ₁₂	31
		C ₁₃	41
SÉRIE DU MELPHALAN		SÉRIE DU MELPHALAN	
M ₁	24	M ₄	26
M ₂	10	M ₇	48
M ₃	84	M ₈	36
M ₅	27	M ₁₀	66,3
M ₉	66	M ₁₁	38
Moyenne totale	38,1	Moyenne totale	41,6

TABLEAU 22

ÉTUDE DE LA SURVIE EN FONCTION DU TYPE ANTIGÉNIQUE
DE LA PARAPROTÉINE MYÉLOMATEUSE

γ_B	Durée de survie à partir des premiers symptômes (mois)	γ_A	Durée de survie à partir des premiers symptômes (mois)
SÉRIE DU CYCLOPHOSPHAMIDE			
C ₁	84,3	C ₆	56
C ₂	24,2	C ₇	39,5
C ₃	46	C ₁₁	51,5
C ₅	66,2	C ₁₅	9
C ₈	18,3		
C ₉	27,3		
C ₁₀	54		
C ₁₂	31		
C ₁₄	120		
SÉRIE DU MELPHALAN			
M ₁	24	M ₄	26
M ₂	10		
M ₃	84		
M ₅	27		
M ₆	48,2		
M ₈	48		
M ₉	66		
M ₁₀	66,3		
M ₁₁	38		
Moyenne totale	C ₁₄ inclus : 49 C ₁₄ exclus : 44,9	Moyenne totale	36,4

TABLEAU 23

ETUDE DE LA SURVIE EN FONCTION DE LA PRÉSENCE D'UNE INSUFFISANCE RÉNALE

INSUFFISANTS RÉNAUX			NON INSUFFISANTS RÉNAUX		
Cas	Durée de survie à partir des premiers symptômes (mois)	Protéinurie de Bence Jones	Cas	Durée de survie à partir des premiers symptômes (mois)	Protéinurie de Bence Jones
SÉRIE TÉMOIN			SÉRIE TÉMOIN		
T ₁	13	(BJ)	T ₂	44	
T ₈	13,2	(BJ)	T ₃	19,5	
T ₉	36,3	(BJ)	T ₄	42	(BJ)
T ₁₄	36	(BJ)	T ₅	10	(BJ)
T ₁₅	12,2		T ₆	14	(BJ)
T ₁₇	12		T ₇	48	
			T ₁₀	29	
			T ₁₁	60	
			T ₁₂	12,5	
			T ₁₃	23	
			T ₁₆	8	(BJ)
			T ₁₈	36,2	
			T ₁₉	108,5	
SÉRIE DU CYCLOPHOSPHAMIDE			SÉRIE DU CYCLOPHOSPHAMIDE		
C ₉	27,3		C ₁	84,3	
			C ₂	24,2	
			C ₃	46	
			C ₄	64	(BJ)
			C ₅	66,2	
			C ₆	56	(BJ)
			C ₇	39,5	(BJ)
			C ₈	18,3	(BJ)
			C ₁₀	54	
			C ₁₁	51,5	
			C ₁₂	31	
			C ₁₃	44	
			C ₁₄	120	
			C ₁₅	9	
SÉRIE DU MELPHALAN			SÉRIE DU MELPHALAN		
M ₃	84		M ₁	24	
M ₅	27		M ₂	10	
M ₈	36		M ₄	26	
M ₁₀	66,3		M ₆	48,2	
M ₁₁	38	(BJ)	M ₇	48	
			M ₉	66	
Moyenne totale (mois)	33,4	(27,3)	Moyenne totale (mois)	• T ₁₉ et C ₁₄ inclus : 41,9 • T ₁₉ et C ₁₄ exclus : 37,2	(31,5)

TABLEAU 24

MALADES <u>avec</u> PBJ		MALADES <u>sans</u> PBJ	
Cas	Durée de survie à partir des premiers symptômes (mois)	Cas	Durée de survie à partir des premiers symptômes (mois)
SÉRIE TÉMOIN			
T ₁	13	T ₂	44
T ₄	42	T ₃	19, 5
T ₅	10	T ₇	48
T ₆	14	T ₁₀	29
T ₈	13, 2	T ₁₁	60
T ₉	36, 3	T ₁₂	12, 5
T ₁₄	36	T ₁₃	23
T ₁₆	8	T ₁₅	12, 2
		T ₁₇	12
		T ₁₈	36, 2
		T ₁₉	108, 5
SÉRIE DU CYCLOPHOSPHAMIDE			
C ₄	64	C ₁	84, 3
C ₆	56	C ₂	24, 2
C ₇	39, 5	C ₃	46
C ₈	18, 3	C ₅	66, 2
		C ₉	27, 3
		C ₁₀	54
		C ₁₁	51, 5
		C ₁₂	31
		C ₁₃	41
		C ₁₄	120
		C ₁₅	9
SÉRIE DU MELPHALAN			
M ₁₁	38	M ₁	24
		M ₂	10
		M ₃	84
		M ₄	26
		M ₅	27
		M ₆	48, 2
		M ₇	48
		M ₈	36
		M ₉	66
		M ₁₀	66, 3
Moyenne totale	29, 4	Moyenne totale	T ₁₉ et C ₁₄ inclus : 43, 6 T ₁₉ et C ₁₄ exclus : 38, 9

PBJ : Protéinurie de Bence Jones

TABLEAU 24 bis

Auteurs	Schéma thérapeutique	Nombre de malades	Années d'étude approximatives	Médiane ou moyenne de survie à partir du diagnostic (mois)		Médiane ou moyenne de survie à partir du traitement (mois)
				à partir des premiers symptômes (mois)	à partir du diagnostic (mois)	
GESCHICKTER - COPERLAND 1928	NE	425	1848 - 1928	NE	24	NE
BATTS 1939	NE	40	NE	28	15	NE
BAYRD - HECK 1947	NE	55 + Nbre total 83	NE	15	NE	NE
JAFFE - LICHTENSTEIN 1947	NE	35	NE	24	NE	NE
SNAPPER et coll. 1953	NE	62	NE	27	20	NE
BROWNELL 1955	NE	54 + Nbre total 64	1946 - 1954	> 12	NE	NE
VIDERBAECK - JOHANSEN 1956	NE	70 + Nbre total 80	1932 - 1955	♂ 25	NE	NE
				♀ 27	NE	NE
				< 60 ans 30	NE	NE
				> 60 ans 15	NE	NE

NE : non évaluable.

TABLEAU 25

Auteurs	Schéma thérapeutique	Nombre de malades	Années d'étude approximatives	Médiane ou moyenne à partir des premiers symptômes (mois)	Médiane ou moyenne à partir du diagnostic (mois)	Médiane ou moyenne à partir du traitement (mois)
HARNABEL et coll. 1957	NE	18 + Nbre total 26	1942 - 1956	9	3,5	NE
KENNY - MOLONEY 1957	Uréthane Corticoïdes Radiothérapie	59	1948 - 1957	17	NE	NE
MARTIN - JOHNSON 1957	NE	68	NE	15,7	NE	NE
FEINLEIB - MAC MAHON 1960	NE	238	1943 - 1958	9,6	NE	NE
OSBOOD 1960	NE	600	1947 - 1960	17	7	NE
INNER - NEWAL 1961	NE	188	1935 - 1959	NE	12	NE
MASS 1962	Prednisone 40mg/j Placebo	65 [33] [32]	NE	16,8 [17] [17]	NE [NE] [NE]	NE [NE] [NE]
OBRECHT et coll. 1963	Corticoïdes Pas de traitement	69 [61] [8]	1947 - 1959	18,4 [NE] [NE]	NE [NE] [NE]	6,7 [7,5] [3,3]

NE : non évaluable

TABLEAU 26

REVUE DE LA LITTÉRATURE : Durée de survie des myélomes ne nécessitant pas d'agent alkylant (suite)

Auteurs	Schéma thérapeutique	Nombre de malades	Années d'étude approximatives	Médiane ou moyenne de survie à partir des premiers symptômes (mois)	Médiane ou moyenne de survie à partir du diagnostic (mois)	Médiane ou moyenne de survie à partir du traitement (mois)
MIDWEST COOPERATIVE CHEMOTHERAPY GROUP 1964	Unéthane Corticoïdes Radiothérapie Oncothérapie Pas de traitement	185	1954 - 1959	17,5	8,7	NE
OWEN 1965	NE	98	1955 - 1964	19,6	11,9	NE
HOLLAND et coll. 1966	Unéthane Placebo	83 [47 36]	NE	NE [NE NE]	NE [NE NE]	NE [7 12,5]
BERESAGEL et coll. 1967	NE	103	1959 - 1964	19,7	11,2	NE
MAC ARTHUR et coll. 1970	NE	28	1953 - 1964	12	6	NE

NE : non évaluable.

TABEAU 27

Auteurs	Schéma thérapeutique	Nombre de malades	Années d'étude approximatives	Médiane ou moyenne de survie à partir des premiers symptômes (mois)	Médiane ou moyenne de survie à partir du diagnostic (mois)	Médiane ou moyenne de survie à partir du traitement (mois)
BERGSAGEL 1964	A) 0,2 mg/kg/j jusqu'à dose totale de 3 mg/kg 2 ^{ème} cure dès que possible	132	NE	39,2	NE	NE
	B) 1 à 2 mg/kg sur 4 j quand NFS normale, même dose					
FINKELE et coll. 1966	0,05 mg/kg/j durant au moins 12 semaines	28 [R: 14 NR: 14]	NE	[42 23]	[37 18]	[NE NE]
	0,7 à 1,2 mg/kg sur 4 j toutes les 6 à 8 semaines	199 [R: 68 NR: 128 NE: 3]		33 [46 25]	24 [39 21]	NE [NE NE]
BERGSAGEL et coll. 1967			1959 - 1965			

TABLEAU 28

Auteurs	Schéma thérapeutique	Nombre de malades	Années d'étude approximatives	Médiane ou moyenne de survie à partir des premiers symptômes (mois)	diagnostic à partir du (mois)	traitement à partir du (mois)
HOOSTRA GEN et coll. 1967	0,15 mg/kg/j x 7 arrêt de 2 à 6 semaines puis 0,075 → 0,12 mg/kg/j	64 [R: 29 NR: 24 11 exclus car traités < 3 mois]	1962 - 1968	38 [54 17]	31 [42 14]	28 [26 13]
MESHAKA et coll. 1967	5 mg/j → dose totale de 1 mg/kg puis 2 mg/j ou 2j	33	NE	NE	NE	24
ALEXANIAN et coll. 1968	0,7 → 1,3 mg/kg sur 4j toutes les 6 semaines	82 [R: 40 NR: 34 NE: 8]	1959 - 1966	42 [60 18]	34 [48 15]	23 [41 9]
HOOSTRA GEN et coll. 1969	0,15 mg/kg/j x 7 toutes les 5 semaines	42	NE	NE	NE	26

TABLEAU 29

Auteurs	Schéma thérapeutique	Nombre de malades	Années d'étude approximatives	Médiane ou moyenne de survie à partir des premiers symptômes (mois)	Médiane ou moyenne de survie à partir du diagnostic (mois)	Médiane ou moyenne de survie à partir du traitement (mois)
Etude coopérative d'ALEXANDIAN et coll. 1969	A) Melphalan quotidien 0,025 mg / Kg / J	183 * 35 [R: 6 NR: 27]	1965 - 1968	NE [NE NE]	NE [NE NE]	18 [> 32 12]
	B) Melphalan intermittent 0,25 mg / Kg / J x 4 toutes les 6 semaines	69 [R: 22 NR: 44]		NE [NE NE]	NE [NE NE]	18 [> 24 13]
	C) Melphalan + prednisone alternée Melphalan: 0,25 mg / Kg / J x 4 toutes les 6 semaines Prednisone: 1 mg / Kg / jour sur 2, 3 J par semaine	79 [R: 50 NR: 26]		NE [NE NE]	NE [NE NE]	24 [> 20 6]
	D) Melphalan + prednisone intermittents Melphalan: 0,25 mg / Kg / J x 4 toutes les 6 semaines Prednisone: 2 mg / Kg / J x 4 toutes les 6 semaines					
	Melphalan intermittent	159 [R: 54 NR: 92]	1959 - 1965	NE [NE NE]	NE [NE NE]	17 [45 10]

* 24 patients ont été inclus dans l'évaluation de la durée de survie, alors qu'on n'avait pu les classer selon les critères choisis, ce qui explique la différence entre le nombre total de malades et la somme des patients classés comme répondants et non-répondants.

REVUE DE LA LITTÉRATURE : Durée de survie des myélomes sous melphalan (suite)

Auteurs	Schéma thérapeutique	Nombre de malades	Années d'étude approximatives	Médiane ou moyenne de survie à partir des premiers symptômes (mois)	Médiane ou moyenne de survie à partir du diagnostic (mois)	Médiane ou moyenne de survie à partir du traitement (mois)
DRYLL et coll. 1970	A) Discontinu B) Continu	43	1964 - 1968	NE	NE	13
MAC ARTHUR et coll. 1970	29 malades : 4mg/J 9 malades : 6mg/J 1 malade : 0,25mg/Kg/J x 4 tous les 2 mois	39 [R:16 NR:23]	1962 - 1968	38 [54 17]	31 [42 14]	28 [26 13]

NE : non évaluable

R : malade répondant à la thérapeutique

NR : malade non répondant à la thérapeutique

REVUE DE LA LITTÉRATURE : Durée de survie des myélomes sous cyclophosphamide.

Auteurs	Schéma thérapeutique	Nombre de malades	Années d'étude approximatives	Médiane ou moyenne de survie à partir des premiers symptômes (mois)	Médiane ou moyenne de survie à partir du diagnostic (mois)	Médiane ou moyenne de survie à partir du traitement (mois)
RIVERS et coll. 1963	Cyclophosphamide 4 mg / Kg / J Placebo	29 54 25	NE	NE	NE	11, 2 3, 8
KORST et coll. 1964	Cyclophosphamide dose moyenne : 1,4 mg / Kg / J	207 165 traités > 60 J 42 traités < 60 J	1960 - 1964	NE NE NE	24, 5 32 NE	NE 24, 5 NE

REVUE DE LA LITTÉRATURE : Comparaison de la durée de survie des myélomes sous cyclophosphamide et melphalan

RIVERS - PATNO 1969	Cyclophosphamide 4 mg / Kg / J Melphalan 0,1 mg / Kg / J	50 53	1963 - 1969	NE NE	NE NE	13 15, 5
------------------------	---	----------	-------------	----------	----------	-------------

NE : non évaluable

BIBLIOGRAPHIE

B I B L I O G R A P H I E

ANONYMES

- 1 - STUDY COMMITTEE OF THE MIDWEST COOPERATIVE CHEMOTHERAPY GROUP
Multiple myeloma. General aspects of diagnosis, course and survival.
"J.A.M.A." 1964; 188 : 741-745.
- 2 - Comment traiter le myélome multiple et les autres dysprotéïnémies malignes.
"Médecine Praticienne" 1965; 21 : 28
- 3 - COUNCIL ON DRUGS
An alkylating agent for multiple myeloma. Melphalan (Alkeran).
"J.A.M.A." 1965; 191 : 547-549.
- 4 - CLINICOPATHOLOGIC CONFERENCE
Multiple myeloma.
"Amer. J. Med." 1967; 43 : 912-921.
- 5 - EASTERN GROUP
"Cancer Chemother. Rep." 1967; 57 : 518.
- 6 - Données récentes sur le traitement de la maladie de Kahler.
"Médecine Praticienne" 1970; 26 : 29-36.
- 7 - XXXVII^{ème} Jeudi de l'Hôtel de l'Europe. 19 février 1970
A propos du myélome.
"Lyon Méd." 1970; 223 : 969-989.
- 8 - ADAMS (W.S.), SKOOG (W.A.)
The Management of multiple myeloma.
"J. Chronic Dis." 1957; 6 : 446-456.
- 9 - ALEXANIAN (R.), BERGSAGEL (D.E.), MIGLIORE (P.J.), VAUGHN (W.K.), HOWE (C.D.)
Melphalan therapy for plasma cell myeloma.
"Blood" 1968; 31 : 1-10.
- 10 - ALEXANIAN (R.), HAUT (A.), KAHN (A.U.) et al.
Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different
Melphalan dose regimens.
"J.A.M.A." 1969; 208 : 1680-1685.

- 11 - ALWALL (N.)
Urethane and Stilbamidine in multiple myeloma : report of two cases.
"Lancet" 1947; 2 : 388-389.
- 12 - ALWALL (N.)
Urethane in multiple myeloma.
"Acta Med. Scand." 1952; 144 : 114-118.
- 13 - ANDA (L.)
Multiple myeloma.
"Acta Radiol." 1950; 33 : 515
- 14 - ANDERSCH, STOBBE
"Deutsch Gesundh." 1963; 18 : 1300
- 15 - ANGLEJAN (G. d')
Evolution et traitement du myélome des os.
"Feuillets du Praticien" 1969; 34 : 251-256.
- 16 - AUSTIN (C.), BERGSAGEL (D.E.), SPRAGUE (C.C.)
Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma.
VI. : Meta-Sarcolysin.
"Cancer Chemother. Rep." 1962; 21 : 107.
- 17 - BALMES (A.), DAUVERCHAIN (J.), MANDIN (A.), OTHONIEL (J.), VEDEL (A.)
L'Intérêt du Melphalan par voie veineuse dans le traitement de la maladie de Kahler.
"Marseille Méd." 1969; 106 : 505-508.
- 18 - BASCH (C.M.), ROSENBAUM (E.H.)
Multiple myeloma. Clinical correlation of immunoglobulin changes with therapy.
A report of 23 cases.
"Calif. Med." 1969; 110 : 1-10.
- 19 - BASTEN (A.), IBBOTSON (R.N.), ROMAN (W.)
Myelomatosis. A spectrum of disease : its clinical presentation, diagnosis and prognosis.
"Med. J. Aust." 1966; 53 : 101-108.
- 20 - BATTS (M.)
Multiple myeloma. Review of forty cases.
"Arch. Surg." 1939; 39 : 807-823.
- 21 - BAYRD (E.D.), HECK (F.J.)
Multiple myeloma. A review of eighty-three proven cases.
"J.A.M.A." 1947; 133 : 147-157.
- 22 - BAYRD (E.D.)
Long survival in multiple myeloma.
"Med. Clin. N. Amer." 1956; 40 : 1163-1172.

- 23 - BAYRD (E.D.), HECK (F.J.)
Myeloma. A review of 469 cases.
"Proc. VI^e Congr. European Soc. Hematology, Copenhagen, Basel, S. Karger,
New-York, 1957. p. 84-89.
- 24 - BERGSAGEL (D.E.), SPRAGUE (C.C.), ROSS (S.W.)
Evaluation of new chemotherapeutic agents in treatment of multiple myeloma.
I. : Plan of study.
"Cancer Chemother. Rep." 1962; 21 : 69-74.
- 25 - BERGSAGEL (D.E.), ROSS (S.W.), DAVIS (P.)
Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma.
II. : Mitomycin C (NSC-26980).
"Cancer Chemother. Rep." 1962; 21 : 75
- 26 - BERGSAGEL (D.E.), SPRAGUE (C.C.), AUSTIN (C.), GRIFFITH (K.M.)
Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma.
IV. : L-Phenylalanine mustard (NSC-8806).
"Cancer Chemother. Rep." 1962; 21 : 87-99.
- 27 - BERGSAGEL (D.E.), ROSS (S.W.), BAKER (D.T.)
Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma.
V. : 1-Aminocyclopentanecarboxylic acid (NSC-1026).
"Cancer Chemother. Rep." 1962; 21 : 101
- 28 - BERGSAGEL (D.E.)
Southwest cancer chemotherapy study group.
"Cancer Bull." (Tex.) 1964; 16 : 42-44.
- 29 - BERGSAGEL (D.E.), MIGLIORE (P.J.), GRIFFITH (K.M.)
Myeloma proteins and the clinical response to Melphalan therapy.
"Science" 1965; 148 : 376-377. (16 Avril N°3668)
- 30 - BERNARD (J.), SELIGMANN (M.), DANON (Françoise)
Essai de traitement de 21 malades atteints de myélome ou de macroglobulinémie
par le p-di-2-chloro-éthyl-amino-L-phénylalanine (Melphalan).
"Nouv. Rev. Franç. Hémat." 1962; 2 : 611-616.
- 31 - BEST (W.R.) et al.
Diagnostic et évolution du myélome multiple avec évaluation de la survie.
"J. Lab. Clin. Med." 1963; 62 : 860
- 32 - BEYER (W.)
Contribution à la question de la guérison spontanée d'un myélome malin.
"Zbl. Chir." 1942; 69 : 791
- 33 - BINET (J.L.)
Plasmocyte normal et pathologique.
"Rev. Praticien" 1968; 18 : 1657-1662.
- 34 - BLOKHIN (N.), LARIONOV (L.), PEREVODCHIKOVA (N.) CHEBOTAREVA (L.), MERKULOVA (N.)
Clinical experiences with Sarcolysin in neoplastic diseases.
"Ann. N.Y. Acad. Sci." 1958; 68 : 1128-1132.

- 35 - BOCK (H.E.)
A propos de la thérapeutique du plasmocytome (maladie de Kahler).
"Méd. et Hyg." 1960; N°481 : 811-813.
- 36 - BOECKER, KNEDEL
Le diagnostic et l'évolution clinique du plasmocytome.
"München Med. Wschr." 1953; N°18 : 533-535.
- 37 - BONTOUX (D.), CHENEBIT (D.), DELBARRE (F.)
Essai d'étude comparative du Melphalan et du Cyclophosphamide dans le traitement de la maladie de Kahler.
"Rev. Rhum." (sous presse)
- 38 - BOUSSER (J.)
Les Myélomes. Formes cliniques et anatomo-cliniques. Diagnostic.
"Rev. Praticien" 1968; 18 : 1677-1684.
- 39 - BOUSSER (J.)
Les Myélomes. Evolution, pronostic, traitement.
"Rev. Praticien" 1968; 18 : 1687-1692.
- 40 - BROCK (N.), HOHORST (H.J.)
Metabolism of Cyclophosphamide.
"Cancer" 1967; 20 : 900-904.
- 41 - BRODSKY (I.), DENNIS (L.H.), DECASTRO (N.A.), BRADY (L.), KAHN (S.B.)
Effect of testosterone Enanthate and alkylating agents on multiple myeloma.
"J.A.M.A." 1965; 193 : 874-878.
- 42 - BROOK (J.), BATEMAN (J.R.), STEINFELD (J.L.)
Evaluation of Melphalan (NSC-8806) in treatment of multiple myeloma.
"Cancer Chemother. Rep." 1964; 36 : 25-34.
- 43 - BROWN (C.L.), BERGSAGEL (D.E.), LEVIN (W.C.)
Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma.
III. : AB-100 (NSC-37095)
"Cancer Chemother. Rep." 1962; 21 : 81
- 44 - BROWNELL (E.G.)
Multiple myeloma. Review of sixty-one proved cases.
"Arch. Intern. Med." (Chicago) 1955; 95 : 699-704.
- 45 - BRÜCHER (H.)
Myelomprobleme.
"Deutsche Med. Wschr." 1966; 91 : 1629-1634.
- 46 - BRÜCHER (H.)
Über Beginn und Verlauf des Myeloms.
"Schweiz. Med. Wschr." 1970; 100 : 340-341.
- 47 - BRUNNER (K.W.)
Die Therapie des Plasmozytoms.
"Deutsche Med. Wschr." 1967; 92 : 1505-1507.

- 48 - CAGGIANO (V.), CUTTNER (J.), SOLOMON (A.)
Myeloma proteins, Bence-Jones proteins and normal immunoglobulins in multiple myeloma.
"Blood" 1967; 30 : 265-287.
- 49 - CAMUS (J.P.)
Myélome multiple des os.
"Médicorama" 1968, N°48. Janvier.
- 50 - CARBONE (P.P.), KELLERHOUSE (L.E.), GEHAN (E.A.)
Plasmacytic myeloma. A study of the relationship of survival to various clinical manifestations and anomalous protein type in 112 patients.
"Amer. J. Med." 1967; 42 : 937-948.
- 51 - CARBONE (P.P.), ZIPKIN (I.), SOKOLOFF (L.), FRAZIER (P.), COOK (P.), MULLINS (F.)
Fluoride effect on bone in plasma cell myeloma.
"Arch. Intern. Med." (Chicago) 1968; 121 : 130-140.
- 52 - CEPELLINI (R.), DRAYS (S.), EDELMAN (G.), FAHEY (J.), FRANEK (F.), GOODMAN (H.C.)
Nomenclature for human immunoglobulins.
"Bull. W.H.O." 1964; 30 : 447
- 53 - CHAN (K.P.), TAM (C.S.)
Plasmacytoma. Report of a case.
"Cancer" 1969; 23 : 694-698.
- 54 - CHENEBIT (D.)
Comparaison des résultats obtenus par le Melphalan et le Cyclophosphamide dans la maladie de Kahler. A propos de 28 observations.
"Thèse Clermont 1970" 138 pages.
- 55 - CHEYNIER (L.A.A.)
Le Traitement actuel du myélome multiple.
"Thèse Méd. Paris 1955"
- 56 - CLAUVEL (J.P.), SELIGMANN (M.)
Problèmes posés par la découverte d'une immunoglobuline pathologique en l'absence de maladie de Kahler avérée (macroglobulinémie exceptée).
"Rev. Praticien" 1968; 18 : 1711-1715.
- 57 - CLEMENT (F.)
La Méthylhydrazine dans le traitement du myélome multiple et de la maladie de Hodgkin.
"Schweiz. Med. Wschr." 1965; 95 : 1431-1434.
- 58 - COHEN (P.)
Fluoride and calcium therapy for myeloma bone lesions.
"J.A.M.A." 1966; 198 : 583-586.
- 59 - COHEN (S.)
The Nature of myeloma proteins.
"Brit. J. Haemat." 1968; 15 : 211

60 - CONSOLINI (F.)

Remission complète d'un cas de myélome multiple après traitement à la Cyclophosphamide.

"Praxis" 1965; 54 : 674-677.

61 - COOK (P.L.), CARBONE (P.P.)

Myeloma of bone treated with sodium fluoride.

"Clin. Radiol." 1968; 19 : 379-388.

62 - COSTA (G.)

An Assessment of L-phenylalanine mustard in human multiple myeloma.

"Proc. Amer. Ass. Cancer Res." 1963; 4 : 12

63 - COSTA (G.), CARBONE (P.P.), ENGLE (R.), SCHILLING

Prednisone and L-paraphenylalanine mustard : an effective combination in the treatment of multiple myeloma in man.

"Proc. IXth. Internat. Cancer Cong. 1966. Tokyo.

64 - COSTE (F.), DELBARRE (F.) et URO

Maladie de Kahler améliorée par la cortisone.

"Rev. Rhum." 1952; 19 : 348-350.

65 - DELBARRE (F.)

Myélome multiple des os ou maladie de Kahler. Etude clinique et biologique.

"Thèse Méd. Paris 1951"

66 - DELBARRE (F.), SIGUIER (F.), GODEAU (P.), SAPORTA (L.), SELIGMANN (M.), HUREZ (D)

La Maladie de Kahler à plasmocytes "non excréteurs".

"Ann. Méd. Interne" 1970; 121 : 537-544.

67 - DI GUGLIELMO (R.)

Traitement du plasmocytome et de la macroglobulinémie.

"Schweiz. Med. Wschr." 1960; 90 : 1189-1193.

68 - DRIVSHOLM (A.)

Myelomatosis. A clinical and biochemical study of 105 cases.

"Acta Med. Scand." 1964; 176 : 509-524.

69 - DRIVSHOLM (A.), VIDEBAEK (A.)

Alkeran (Melfalan) in the treatment of myelomatosis.

"Acta Med. Scand." 1966; 179 : Suppl. 445 : 187-193.

70 - DRYLL (A.), RYCKEWAERT (A.), KAHN (M.-F.), HAYAT (M.), SEZE (S. de)

Le Traitement du myélome multiple par le Melfalan. Etude de 35 cas personnels.

"Sem. Hôp. Paris" 1970; 46 : 289-298.

71 - DUMONT (J.)

Aspects cytologiques et biochimiques du myélome.

"Feuillets du Praticien" 1969; 34 : 243-249.

72 - DURANT (J.R.), BARRY (W.E.), LEARNER (N.)

The Changing face of myeloma.

"Lancet" 1966; 1 : 119-121. (15 Janv. N°7429)

100

of the present state of the world, and the
of the present state of the world, and the
of the present state of the world, and the

of the present state of the world, and the

100

of the present state of the world, and the
of the present state of the world, and the

100

of the present state of the world, and the
of the present state of the world, and the

100

of the present state of the world, and the
of the present state of the world, and the

of the present state of the world, and the
of the present state of the world, and the

of the present state of the world, and the
of the present state of the world, and the

of the present state of the world, and the
of the present state of the world, and the

of the present state of the world, and the
of the present state of the world, and the

- 73 - EDELMAN (G.M.), HEREMANS (J.F.), HEREMANS (M.Th.), KUNKEL (H.G.)
Immunological studies on human γ -globulin. Relation of the precipitin lines of whole γ -Globulin to those of the fragments produced by papain.
"J. Exp. Med." 1960; 112 : 203-223.
- 74 - FABRE (S.)
La Maladie de Kahler.
"Presse Méd." 1964; 72 : 1063-1066.
- 75 - FEINLEIB (M.), MacMAHON (B.)
Duration of survival in multiple myeloma.
"J. Nat. Cancer Inst." 1960; 24 : 1259-1269.
- 76 - FINE (J.M.)
Les Variétés de myélome.
"Vie Méd." 1962; 43 : 1547-1556.
- 77 - FINE (J.M.)
Aspects actuels du diagnostic des dysglobulinémies (Hypergammaglobulinémies monoclonales).
"Transfusion" 1967; 10 : 157-168.
- 78 - FINKEL (H.E.), YOUNT (W.J.), SALMON (S.E.), SCHILLING (A.)
Current concepts of the therapy of multiple myeloma.
"Med. Clin. N. Amer." 1966; 50 : 1569-1578.
- 79 - GALTON (D.A.G.), PETO (R.)
A progress report on medical research council's therapeutic trial in myelomatosis.
"Brit. J. Haemat." 1968; 15 : 319-320.
- 80 - GANEM (Max)
Myélome multiple.
"Thèse Méd. Paris 1963"
- 81 - GESCHICKTER (C.F.), COPELAND (M.M.)
Multiple myeloma.
"Arch. Surg." (Chicago) 1928; 16 : 807-863.
- 82 - GLENCHUR (H.), ZINNEMAN (H.H.), HALL (W.H.)
A review of fifty-one cases of multiple myeloma.
"Arch. Intern. Med." (Chicago) 1959; 103 : 173-183.
- 83 - GOSSELIN (G.)
Traitement du myélome multiple par le Cyclophosphamide.
"Laval Méd." 1968; 39 : 743-747.
- GUGLIELMO (R. Di)
- Voir :
DI GUGLIELMO (R.)

- 84 - GUIMONT (A.), GAGNON (P.-A.)
Le Myélome multiple.
"Laval Méd." 1964; 35 : 758-765.
- 85 - HALLEUX (F. de)
Le Traitement du myélome multiple par le Melphalan.
"Presse Méd." 1967; 75 : 2307-2310.
- 86 - HARNAGEL, KLEINBERG, KAHLSTROM, RHODY
Myelome multiple. 26 cas.
"Calif. Med." 1957; 87 : 237-243.
- 87 - HEALY
Cyclophosphamide in myelomatosis.
"J. Irish Med. Ass." 1966; 58 : 20
- 88 - HERBIN (Michel)
Traitement de la maladie de Kahler par le Melphalan.
"Mémoire Paris C.E.S. Rhumatologie. 1966"
- 89 - HERSKOVIC (T.), HOWARD, BAYRD (E.D.)
Plasmocytomes. 21 cas et revue de la littérature.
"Int. Surg. Dig." 1965; 74 : 361
- 90 - HOBBS (J.R.)
Growth rates and responses to treatment in human myelomatosis.
"Brit. J. Haemat." 1969; 16 : 607-617.
- 91 - HOLLAND (J.F.)
Eastern solid tumor group :
A comparative study of optimal medical care with and without Azaserine in multiple myeloma.
"Clinical Pharmacol. Ther." 1961; 2 : 22.
- 92 - HOLLAND (J.F.), HOSLEY (H.), SCHARLAU (C.), CARBONE (P.P.), FREI (E.),
BRINDLEY (C.O.), HALL (T.C.), SHNIRDER (B.I.), GOLD (G.L.), LASAGNA (L.),
OWENS (A.H.), MILLER (S.P.)
A controlled trial of Urethane treatment in multiple myeloma.
"Blood" 1966; 27 : 328-342.
- 93 - HOOGSTATEN (B.), SHEEHE (P.R.), CUTTNER (J.), COOPER (T.), KYLE (R.A.),
OBERFIELD (R.A.), TOWNSEND (S.R.), HARLEY (J.B.), HAYES (D.M.), COSTA (G.),
HOLLAND (J.M.)
Melphalan in multiple myeloma.
"Blood" 1967; 30 : 74-83.
- 94 - HOOGSTATEN (B.), COSTA (J.), CUTTNER (Janet), FORCIER (J.), LEONE (L.A.),
HARLEY (J.B.), GLIDEWELL (O.J.)
Intermittent melphalan therapy in multiple myeloma.
"J.A.M.A." 1969; 209 : 251-253.

- 95 - HORST (H.), TALLE (K.)
Cyclophosphamide in the treatment of multiple myeloma.
"T. Norsk Laegeforen" 1965; 85 : 1226-1228.
- 96 - HUDRY (B.)
Données récentes sur les myélomes plasmocytaires. Leurs divers traitements.
Etude d'une des dernières thérapeutiques proposées : le Melphalan.
"Thèse Méd. Paris 1964" 106 pages.
- 97 - HUGUES (F.-C.)
La Maladie de Kahler.
"Gaz. Hôp." 1966; 138 : 323-330.
- 98 - HUTIN (J.-C.)
Chimiothérapie de la maladie de Kahler. Mérites comparés de l'Endoxan et du Melphalan.
"Thèse Méd. Lille 1967"
- 99 - INNES (J.), NEWALL (J.)
Myelomatosis.
"Lancet" 1961; 1 : 239-245. (N°7171)
- 100 - INNES (J.), NEWALL (J.)
Chemotherapy in myelomatosis.
"Proc. Roy. Soc. Med." 1963; 56 : 648-650.
- 101 - KALBERMATTEN (J.P. de), SCHWED (P.), CLEMENT (F.)
A Propos de dix cas de myélome multiple traités par la L-Sarcolysine.
"Schweiz. Med. Wschr." 1968; 98 : 1476-1480.
- 102 - KARNOFSKY (D.A.), BURCHENAL (J.H.),
Evaluation of chemotherapeutic agents.
IN : MacLEOD (C.M.) ed.- New-York, Columbia University Press, 1949.
pp. 191-205.
- 103 - KAYE (R.L.), MARTIN (W.J.), CAMPBELL (D.C.), LIPSCOMB (P.R.)
Long survival in disseminated myeloma with onset as solitary lesion :
two cases.
"Ann. Intern. Med." 1961; 54 : 535-544.
- 104 - KENNY (J.J.), MOLONEY (W.C.)
Long-term survival in multiple myeloma : Report of three cases.
"Ann. Intern. Med." 1956; 45 : 950-957.
- 105 - KENNY (J.J.), MOLONEY (W.C.)
Multiple myeloma : Diagnosis and management in a series of 57 cases.
"Ann. Intern. Med." 1957; 46 : 1079-1091.
- 106 - KERJEAN (H.)
Le Phosphore radio-actif P32 dans la maladie de Kahler.
"Thèse Méd. Bordeaux 1955"

- 107 - KORST (D.R.) et al.
Treatment of multiple myeloma. Analysis of Cyclophosphamide (Cytosan) therapy in 170 patients, abstract.
"J. Lab. Clin. Med." 1963; 62 : 990.
- 108 - KORST (D.R.), FRENKEL (E.P.), NIXON (J.C.)
Multiple myeloma. Studies of mouse plasma cell tumor and human myeloma. Responsiveness to cyclophosphamide (Cytosan)
"Ann. Intern. Med." 1964; 60 : 217-230.
- 109 - KORST (D.R.), CLIFFORD (G.O.), FOWLER (W.M.), LOUIS (J.), WILL (J.), WILSON (H.E.)
Multiple myeloma.
II. : Analysis of Cyclophosphamide therapy in 165 patients.
"J.A.M.A." 1964; 189 : 758-762.
- 110 - KORST (D.R.)
Current management of multiple myeloma.
"Internat. Med. Dig." 1969; 85 : 173-174.
- 111 - KORTGE (P.)
Zur Therapie von malignen Retikulosen mit Phosphamidestern und Kortikosteroiden.
"Folia Haemat." 1961; 6 : 289-293.
- 112 - KUSS et al.
Treatment of multiple myeloma with radio-active iodure.
"Radiology" 1955; 65 : 241-249.
- 113 - KYLE (R.A.), CARBONE (P.P.), LYNCH (J.J.), OWENS (A.H.), COSTA (G.), SILVER (R.T.), CUTTNER JANET HARLEY (J.B.), LEONE (L.A.), SHNIDER (B.I.), HOLLAND (J.F.)
Evaluation of Tryptophan mustard (NSC-62403) in patients with plasmacytic myeloma.
"Cancer Res." 1967; 27 : 510-515.
- 114 - KYLE (R.A.), MALDONADO (J.E.), BAYRD (E.D.)
Treatment of multiple myeloma.
"Mayo Clin. Proc." 1968; 43 : 730-737.
- 115 - LATOURETTE (H.B.), LAMPE (I.), HODGES (F.J.)
Organized clinical investigation of cancer : tenth report.
"Univ. Mich. Med. Bull." 1956; 22 : 192-210.
- 116 - LAURENZI (A. de), BERGAMI (R.)
La Myéломatoze (Réflexions sur 21 cas).
"Policlinico (Prat)" 1966; 73 : 385-398.
- 117 - LAWRENCE (J.H.), WASSERMAN (L.R.)
Multiple myeloma. A study of 24 patients treated with radio-active isotopes (P 32 and SR 89).
"Ann. Intern. Med." 1950; 33 : 41-55.

- 118 - LEBON (J.), MESSERSCHMITT (J.), AMOUYAL (J.)
Fréquence du myélome multiple.
"Presse Méd." 1955; 63 : 1640-/.
119 - LEONE (L.A.), ALBALA (M.M.)
"Rhode Island Med. J." 1965; 48 : 478-485.
120 - LEPRAT (J.)
Myélomes multiples des os (Maladie de Kahler).
"Science Méd. Prat." 1953; 28 : 215-221.
121 - LICHTENSTEIN (L.), JAFFE (H.L.)
Multiple myeloma : a survey based on thirty-five cases, eighteen of which came to autopsy.
"Arch. Path." (Chicago) 1947; 44 : 207-246.
122 - LITTEL (J.R.), LOEB (V.)
Immunoglobulin abnormalities and current status of treatment of multiple myeloma.
"J.A.M.A." 1969; 208 : 1688-1693.
123 - LOGE (J.P.), RUNDLES (R.W.)
Urethane (Ethyl Carbamate) therapy in multiple myeloma.
"Blood" 1949; 4 : 201-216.
124 - LOUIS (R.)
La Corticothérapie de la maladie de Kahler.
"Rev. Rhum." 1962; 29 : 491-502.
125 - LUTTGENS (W.F.), BAYRD (E.D.)
Treatment of multiple myeloma with Urethan. Experience with sixty-six cases over a two-and-a-half-year period.
"J.A.M.A." 1951; 147 : 824-827.
126 - MacARTHUR (J.R.), ATHENS (J.W.), WINTROBE (M.M.), CARTWRIGHT (G.E.)
Melfalan and myeloma. Experience with a low-dose continuous regimen.
"Ann. Intern. Med." 1970; 72 : 665-670.
127 - MALPAS (J.S.)
Management of multiple myeloma.
"Brit. Med. J." 1969; 2 : 163-165. (19 Avril N°5650)
128 - MARCHAL (G.), DUHAMEL (G.)
Les Traitements actuels du myélome.
"Vie Méd." 1954; 25-30.
129 - MARCHAL (G.), DUHAMEL (G.)
Pronostic d'ensemble et traitement des myélomes et des dysprotéïnémies.
"Rev. Praticien" 1959; 9 : 1777-1788.
130 - MARKI (H.H.), WUHRMANN (F.), LARGIADER (A.)
Pronostic de la maladie plasmocytaire.
"Schweiz. Med. Wschr." 1965; 95 : 585-589.

- 131 - MARTIN (J.R.), JOHNSON (L.)
Multiple myelomatosis : review based on 68 patients.
"Canad. Med. Ass. J." 1957; 76 : 605-615.
- 132 - MARTIN (N.H.)
The Incidence of myelomatosis.
"Lancet" 1961; 1 : 237-239. (N°7171)
- 133 - MASS (R.E.)
A Comparaison of the effect of Prednisone and a Placebo in the treatment of multiple myeloma.
"Cancer Chemother. Rep." 1962; 16 : 257
- 134 - MATHE (G.), BRULE (G.), SCHWEISGUTH (O.), SCHLUMBERGER (J.), SCHWARZENBERG (L.), CATTAN (A.), AMIEL (J.-L.), SCHNEIDER (M.), BREZIN (C.)
La Chimiothérapie des cancers (Revue des agents utilisés en thérapeutique clinique).
"Rev. Praticien" 1963; 13 : 1137-1148.
- 135 - MATHE (G.)
Le Traitement du myélome.
"Concours Méd." 1968; 90 : 7235-7236.
- 136 - MATTHIAS (J.Q.), MISIEWICZ (J.J.), SCOTT (R.B.)
Cyclophosphamide in Hodgkin's disease and related disorders.
"Brit. Med. J." 1960; 2 : 1837-1840. (24 Déc. N°5216)
- 137 - MAWAS (C.), BURTIN (P.)
Les Immunoglobulines humaines. Structure - Classification - Introduction à la pathologie.
"Rev. Praticien" 1968; 18 : 1647-1655.
- 138 - MERRELL (M.), SCHULMAN (L.E.)
Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus.
"J. Chronic Dis." 1955; 1 : 12-32.
- 139 - MESHAKA (G.), SELIGMANN (M.), JACQUILLAT (Cl.), BASCH (A.L.), BERNARD (J.)
Le Traitement des myélomes par le Melphalan.
"Presse Méd." 1967; 75 : 2301-2306.
- 140 - MIRAVET (L.)
Le Myélome.
"Vie Méd." 1964; 45 : 593-598.
- 141 - MOESCHLIN (S.), JUBIN (E.)
Traitement prolongé du myélome multiple par le p-di-(2-chloro-éthyl) amino-L-phénylalanine (Melphalan) (Sarcylisine).
"Praxis" 1964; 53 : 1471-1476.
- 142 - MOLONEY (W.C.), HOGAN (J.A.)
The Management of multiple myeloma.
"Med. Clin. N. Amer." 1962; 46 : 1379-1385.

- 143 - MONGIN (M.)
Le Diagnostic et le traitement du myélome.
"Marseille Méd." 1966; 103 : 441-444.
- 144 - NEER (R.M.), ZIPKIN (I.), CARBONE (P.P.), ROSENBERG (L.E.)
Effect of sodium fluoride therapy on calcium metabolism in multiple myeloma.
"J. Clin. Endocr." 1966; 26 : 1059-1068.
- 145 - NICAISE (A.P.A.)
Etude clinique, à propos de 2 cas de maladie de Kahler traités au tout début de l'affection par le Melphalan.
"Thèse Méd. Paris 1968" 49 pages.
- 146 - NORDENSON (N.G.)
Myelomatosis. A clinical review of 310 cases.
"Acta Med. Scand." 1966; Supp. 445 : 178-186.
- 147 - NORIN (T.)
Melphalan treatment in myelomatosis.
"Acta Un. Int. Cancr." 1964; 20 : 382-393.
- 148 - NORIN (T.)
Melphalan (L-phenylalanine nitrogen mustard) treatment in myelomatosis. Report of 46 cases.
"Acta Radiol." 1966; 4 : 33-40.
- 149 - OBRECHT (P.), KALLITERAKIS (E.), KLEMM (D.)
Die Krankheitsdauer und Überlebenszeit beim multiplen Myelom.
"Klin. Wschr." 1963; 41 : 891-898.
- 150 - OLAH (A.)
Traitement du plasmocytome.
"Praxis" 1966; 55 : 258-266.
- 151 - OLMER (Jean), MONGIN (M.), MURATORE (R.), DENIZET (D.)
Myélomes, macroglobulinémies et dysglobulinémies voisines.-
Paris, Masson & Cie, 1961.- 339 pages.
- 152 - OLMER (J.), MONGIN (M.); DENIZET (D.)
Quelques considérations sur le myélome multiple (A propos de 25 cas).
"Marseille Méd." 1962; 99 : 1-22.
- 153 - OSGOOD (E.E.)
Survival time of patients with plasmocytic myeloma.
"Cancer Chemother. Rep." 1960; 9 : 1-10.
- 154 - OSSERMAN (E.F.)
Plasma-cell myeloma. II.-: Clinical aspects.
"New Eng. J. Med." 1959; 261 : 952-960 + 1006-1014.

- 155 - OSSERMAN (E.F.)
Therapy of plasma-cell myeloma with Melphalan (1-phenylalanine mustard).
"Proc. Amer. Ass. Cancer Res." 1963; 4 : 50
- 156 - OSSERMAN (E.F.), LEE (B.J.), KORNGOLD (L.), WEINER (M.J.), BERGSAGEL (D.E.),
MIGLIORE (P.J.), GRIFFITH (K.M.)
Melphalan and antigenic type of Bence-Jones proteins in myeloma.
"Science" 1965; 149 : 564-565. (30 Juillet N°3683)
- 157 - OWEN (D.)
Multiple myeloma : a review of 98 cases.
"Geriatrics" 1965; 20 : 1048-1064.
- 158 - PAOLAGGI (J.-B.)
Les Manifestations osseuses du myélome.
"Feuillets du Praticien" 1969; 34 : 221-234.
- 159 - PATTE (D.)
Les Manifestations viscérales de la maladie de Kahler.
"Feuillets du Praticien" 1969; 34 : 235-241.
- 160 - PIGUET (H.)
Le Traitement actuel du myélome multiple.
"Gaz. Méd. France" 1969; 76 : 679-682.
- 161 - POINSARD (G.), HUBAULT (A.), ANGLEJAN (G. d')
Traitement du myélome des os.
IN : Actualités en rhumatologie, par S. de SEZE.- Paris, Expansion
Scientifique, 1965-1966.- P. 295-302.
- 162 - POINTON (R.C.)
Chemotherapy of multiple myelomatosis.
"Clin. Radiol." 1961; 12 : 16-19.
- 163 - POMMATEAU (E.), REVILLARD (J.P.), DARGENT (M.)
Place de la Sarcolysine dans le traitement des tumeurs malignes.
"Sem. Hôp. Paris" 1964; 40 : 474-480.
- 164 - RAVINA (A.)
Myélome multiple : 1) Traitement par la Stilbamidine. 2) Traitement par
l'Uréthane.
"L'Année Thérapeutique" 1949; 67-69.
- 165 - REVOL (L.)
Traitement du myélome multiple.
"Lyon Méd." 1964; 96 : 730.
- 166 - REVOL (L.)
Traitement actuel du myélome multiple.
"Rev. Praticien" 1967; 17 : 155-161. (N°31 bis)

- 167 - RIVERS (S.L.), WHITTINGTON (R.M.), PATNO (M.E.)
Comparaison of effect of Cyclophosphamide and a Placebo in treatment of multiple myeloma.
"Cancer Chemother. Rep." 1963; 29 : 115-119.
- 168 - RIVERS (S.L.), PATNO (M.E.)
Cyclophosphamide VS Melfhalan treatment of plasma cell myeloma.
"J.A.M.A." 1969; 207 : 1328-1334.
- 169 - ROUQUES (L.)
L'Uréthane dans les myélomes.
"Presse Méd." 1952; 60 : 158.
- 170 - SALMON (S.E.), SAMAL (B.A.), HAYES (D.M.), HOSLEY (H.), MILLER (S.P.), SCHILLING (A.)
Role of gamma globulin for immunoprophylaxis in multiple myeloma.
"New Eng. J. Med." 1967; 277 : 1336-1340.
- 171 - SALMON (S.E.), SHADDUCK (R.K.), SCHILLING (A.)
Intermittent high-dose Prednisone (NSC-10023) therapy for multiple myeloma.
"Cancer Chemother. Rep." 1967; 51 : 179-187.
- 172 - SCHUMACHER (K.), LANGE (J.), FRITZ (K.W.)
Zur therapie des Plasmocytoms mit Endoxan
"Munchen Med. Wschr." 1962; 104 : 2110-2117.
- 173 - SCHWARTZ (S.O.), CATALDO (M.)
Some clinical caprices of multiple myeloma : 15 case reports from a study of 75 cases.
"Ann. Intern. Med." 1953; 39 : 1267-1280.
- 174 - SEIBERT (D.J.), HAYES (D.M.), COOPER (T.), BLOM (J.), EBAUGH (F.G.)
Intravenous Urethane (Ethyl carbamate) therapy of multiple myeloma.
"Cancer" 1966; 19 : 710-712.
- 175 - SELIGMANN (M.), MESHAKA (G.)
Traitement actuel de la maladie de Kahler et de la macroglobulinémie de Waldenström.
"Sem. Ther." (Sem. Hôp. Paris) 1965; 41 TH. : 373-376.
- 176 - SELIGMANN (M.), AMIEL (J.L.), BERNARD (J.), DREYFUS (B.), LIEVRE (J.A.), PEQUIGNOT (H.)
Comment peut-on traiter le myélome multiple et les autres dysprotéinémies malignes ?
"Presse Méd." 1965; 73 : 193-196.
- 177 - SELIGMANN (M.)
Les Globulines myélomateuses ne sont pas pathognomoniques de la maladie de Kahler.
"Presse Méd." 1967; 75 : 1631-1632.

- 178 - SELIGMANN (M.), MESHAKA (G.), HUREZ (D.), MIHAESCO (C.)
Les Globulines myélomateuses sont-elles anormales ?
"Nouv. Rev. Franç. Hémat." 1967; 7 : 765-777.
- 179 - SERRE (H.) et coll.
Myélome multiple à forme prolongée (8 ans).
"Montpellier Méd." 1961; 104 : 5
- 180 - SEZE (S. de), RYCKEWAERT (A.)
Plasmocytome des os.
IN : Maladie des os et des articulations.- Paris, Flammarion, mise à jour
1968.- p. 307-325.
- 181 - SIMISTER
Le Cyclophosphamide. Etudes cliniques actuelles en Grande-Bretagne.
"Laval Méd." 1968; 39 : 748-754.
- 182 - SKOOG (W.A.), ADAMS (W.S.)
Multiple myeloma.
"Calif. Med." 1963; 99 : 106-111.
- 183 - SKOOG (W.A.), ADAMS (W.S.)
Clinical and metabolic investigations of eight cases of multiple myeloma
during prolonged Cyclophosphamide administration.
"Amer. J. Med." 1966; 41 : 76-95.
- 184 - SNAPPER (I.)
Stilbamidine and Pentamidine in multiple myeloma.
"J.A.M.A." 1947; 133 : 157-161.
- 185 - SNAPPER (I.), TURNER (L.B.), MOSCOVITZ (H.L.)
Multiple myeloma.- New-York, Grune & Stratton Inc., 1953.- 168 pp.
- 186 - SNAPPER (I.), KAHN (A.I.)
Multiple myeloma. II.
"Seminars Hemat." 1964; 1 : 87-143.
- 187 - SOLOMON (J.), ALEXANDER (M.J.), STEINFELD (J.L.)
Cyclophosphamide. A clinical study.
"J.A.M.A." 1963; 183 : 165-170.
- 188 - SPEED (Dorothy G.), GALTON (D.A.G.), SWAN (A.)
Melphalan in the treatment of myelomatosis.
"Brit. Med. J." 1964; 1 : 1664-1669. (27 juin)
- 189 - STEVENS (A.R.)
Evolution of multiple myeloma.
"Arch. Intern. Med. (Chicago)" 1965; 115 : 90-93.
- 190 - TOURTELLOTTE (C.R.), CALL (M.K.)
Prolonged remission of myeloma with Cyclophosphamide.
"Arch. Intern. Med." (Chicago) 1964; 113 : 758-763.

- 191 - VERHAEGHE (A.), ROBERT d'HESBOUGUES (Jean), LEBEURRE (R.), LESAGE (R.)
Maladie de Kahler traitée par l'association corticoïdes-Cyclophosphamide.
"Lille Méd." 1964; 9 : 359-364.
- 192 - VERITE
Traitement du myélome par le Melphalan.
"Thèse Méd. Bordeaux 1967"
- 193 - VIDEBAECK (A.), JOHANSEN (H.)
Prognosis in 80 cases of multiple myeloma.
"Danish Med. Bull." 1956; 3 : 174-176.
- 194 - VIDEBAEK (A.)
On the Treatment of myelomatosis with Melphalan.
"Proceedings of IX Congress of the International Society of Hematology.
1964; 1 : 593.
- 195 - VULPIAN (P. de), AUREGAN (J.), KERUZORE (F.), KIRSCH (J.)
Considérations sur les myélomes multiples.
"Presse Méd." 1951; 59 : 962-964.
- 196 - WALDENSTROM (J.)
Melphalan treatment of myeloma.
"Trans. Ass. Amer. Physicians" 1963; 76 : 57-62.
- 197 - WALDENSTROM (J.)
Melphalan in the treatment of myelomatosis.
"Brit. Med. J." 1964; 1 : 859-865. (4 Avril N°5387)
- 198 - WALDENSTROM (J.)
Die Myelomkrankheit-Vorkommen und Verlauf in einer Stadtbevölkerung.
"Med. Klin." 1964; 59 : 413-416.
- 199 - WALDENSTROM (J.)
Treatment of multiple myeloma.
"Brit. J. Haemat." 1968; 15 : 217-220.
- 200 - WALL (R.L.), CONRAD (F.G.)
Cyclophosphamide therapy. Its use in leukemia, lymphoma and solid tumors.
"Arch. Intern. Med." (Chicago) 1961; 108 : 456-482.
- 201 - WEISSENBAACH (R.J.), LIEVRE (J.-A.)
Sur la Myélomatose décalcifiante diffuse.
"Rev. Rhum." 1948; 15 : 221-223.
-

